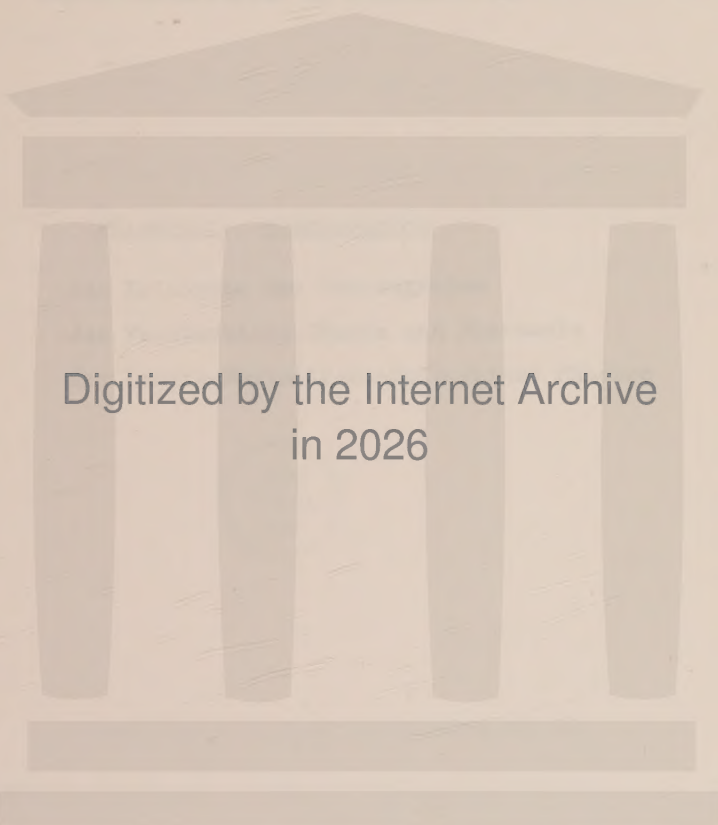


**METHODEN ZUR STRUKTURAUFKLÄRUNG VON
BRÄUNUNGSPRODUKTEN IN LEBENSMITTELN**

Ingolf Ipach

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

METHODEN ZUR STRUKTURAUFKLÄRUNG VON
BÄUNUNGSPRODUKTEN IN LEBENSMITTELN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Ingolf Ipach
aus Cossebaude

München 1975



Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1975

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter
Anleitung von

Herrn Professor Dr. Theodor Severin
am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München. Für seine
großzügige Unterstützung und stets wohlwollende Hilfe
möchte ich Herrn Prof. Severin meinen herzlichen Dank
aussprechen.

Frau I.Stekker möchte ich für die Anfertigung der NMR-Spektren sowie Herrn Dr. H.Lerche für die Aufnahme der Massenspektren danken. Meiner Ehefrau Ilse bin ich für das Schreiben des Manuskriptes zu Dank verpflichtet.

Meinen Eltern gewidmet

Theoretischer Teil

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil	Seite
1. Einleitung	1
2. Umsetzung von 1.2.5-Trimethylpyrrol mit Glyoxal/ Perjodat	17
3. Umsetzung von 1.2.5-Trimethylpyrrol mit Phenyl- glyoxal/Perjodat	18
4. Umsetzung von 1-Methylpyrrol mit Phenylglyoxal/ Perjodat	23
5. Umsetzung von 1-Methylpyrrol mit Glyoxal/Perjodat	26
6. Umsetzung von 1.2-Dimethylpyrrol mit Phenylglyoxal/ Perjodat	28
7. Umsetzung von Pyrrol mit Phenylglyoxal/Perjodat	29
8. Umsetzung von 2.5-Dimethylpyrrol mit Phenylgly- oxal/Perjodat	30
9. Umsetzung von 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol mit Phenylglyoxal/Perjodat	31
10. Reduktion von 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrol- carbaldehyd mit Natriumborhydrid	33
11. Acetylierung von 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol mit N-Acylimidazol	35
12. Umsetzung von 2-Dimethylaminomethyl-1-methyl- pyrrol mit Phenylglyoxal/Perjodat	36
13. Umsetzung von 1-Methylpyrrol mit Phenylglyoxal/ Methylammoniumacetat/Perjodat	39
14. Umsetzung von 1-Methylpyrrol-2-carbonsäure mit Phenylglyoxal/Perjodat	40

15. Umsetzung von 1.2.5-Trimethylpyrrol mit Glykol=aldehyd/Perjodat	42
16. Umsetzung von 1.2.5-Trimethylpyrrol mit Glyoxylsäure/Perjodat	42
17. Selendioxid-Oxidation von 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd	43
18. Pyrolyse von Naphthol	48
19. Pyrolyse von 1.7-Dihydroxynaphthalin	49
20. Pyrolyse von o-Phenylphenol	49
21. Pyrolyse von Phenol	49
22. Pyrolyse von p-Chlorphenol	49
23. Pyrolyse von m-Methoxyphenol	49
24. Pyrolyse von Indandion-1.3	50
25. Pyrolyse von Anthron	50
26. Umsetzung von Naphthol und Naphtholderivaten mit Lithiumaluminiumhydrid	52
27. Umsetzung von Phenol und Phenolderivaten mit Lithiumaluminiumhydrid	54
28. Umsetzung von aromatischen Carbonylverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid	57
29. Umsetzung von aromatischen Aminen mit Lithiumaluminiumhydrid	60
30. Umsetzung von 2-Acetylbenzofuran mit Lithiumaluminiumhydrid	61
31. Umsetzung des Methylenchlorid-Extrakts eines D-Glucose/Methylammoniumacetat-Bräunungsgemisches mit Lithiumaluminiumhydrid	63

32. Bräunungsreaktion von Glycerinaldehyd mit Methyl- ammoniumacetat	66
33. Zusammenfassung	74
34. Literaturverzeichnis	77

Experimenteller Teil

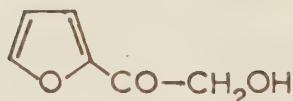
1. 3-(1-Hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1.2.5-trimethyl- pyrrol(<u>46</u>)	80
2. 3.4-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1.2.5-tri- methylpyrrol(<u>47</u>)	81
3. 2.5-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1-methyl- pyrrol(<u>51</u>)	81
4. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(<u>48</u>)	82
5. 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(<u>49</u>)	83
6. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(<u>2</u>)	84
7. 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(<u>52</u>)	85
8. 1.5-Dimethyl-2.4-pyrroldicarbaldehyd(<u>54</u>)	86
9. 2-Pyrrolcarbaldehyd(<u>55</u>)	86
10. 2.5-Pyrroldicarbaldehyd(<u>25</u>)	87
11. 2.5-Dimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(<u>57</u>)	88
12. 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(<u>4</u>)	88
13. 5-Dimethylaminomethyl-1-methyl-2-pyrrolcarb- aldehyd(<u>63</u>)	89
14. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(<u>48</u>) und 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(<u>49</u>)	91
15. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(<u>2</u>)	92

16. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(<u>2</u>) und 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(<u>52</u>)	92
17. 2-Pyrrolcarbaldehyd(<u>55</u>) und 2.5-Pyrroldicarb-aldehyd(<u>25</u>)	93
18. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(<u>48</u>) und 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(<u>49</u>)	94
19. 1.5-Dimethyl-2.3.4-pyrroltricarbaldehyd(<u>68</u>)	95
20. 2.5-Bis(hydroxymethyl)-1-methylpyrrol	95
21. Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Pyrolysereaktionen von Phenolen auf Aluminiumoxid	96
22. Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Reduktionen von Phenolen, Arylaminen und aromatischen Carbonyl-verbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid	97
23. Reduktion eines Glucose-Methylammoniumacetat-Bräunungsansatzes mit Lithiumaluminiumhydrid	98
24. Umsetzung von Glycerinaldehyd mit Methylammonium-acetat	99

Beim Rösten, Backen oder Braten, aber auch bei Lagerung von Lebensmitteln werden häufig geruchsintensive, niedermolekulare Verbindungen, sowie höhermolekulare braune bis schwarze Produkte gebildet. Die Entstehung solcher Verbindungen, die teils erwünscht (Kruste von gebackenem Brot, gerösteter Kaffee), teils unerwünscht (Geschmacksänderungen bei Lagerung von Konserven, Braunfärbung von Milchprodukten) in Erscheinung treten, beruhen vor allem auf Reaktionen von reduzierenden Zuckern mit Aminosäuren oder Eiweißmolekülen. Diese "nichtenzymatische Bräunung" wird nach ihrem Entdecker L.C.Maillard¹⁾ auch als "Maillard-Reaktion" bezeichnet.

Ueber die Strukturen der höhermolekularen, nicht flüchtigen Verbindungen, die man auch als Melanoidine bezeichnet, ist bisher wenig bekannt. Nach Ergebnissen von G.P.Ellis²⁾ und T.M.Reynolds³⁾ nimmt man an, daß es sich um Makromoleküle mit Hydroxyl- und Carbonylgruppen handelt, die neben Kohlenstoffdoppelbindungen auch aromatische Gruppen enthalten.

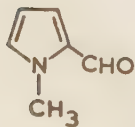
Um die Struktur der braunen Makromoleküle aufzuklären, unterwarfen K.Heyns und E.Hauber⁴⁾ ¹⁴C-markierter Sorbosebräunungspolymerisate einer thermischen Fragmentierung. Auf Grund der radiogaschromatographisch identifizierten Pyrolyseprodukte führten sie die Bildung der Melanoidine auf eine Polykondensation von 2-Hydroxyacetylfuran (1) zurück



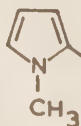
1

Bei der Aufklärung der niedermolekularen flüchtigen Substanzen wurden dagegen große Fortschritte erzielt. Einen entscheidenden Beitrag dazu ermöglichte die Kombination von Gaschromatographie und Massenspektrometrie. Diese Methode erlaubt es auch kleinste Mengen an Substanzgemischen zu analysieren. So konnte F.Ledl und Th.Severin⁵⁾ nach der Umsetzung von Cystein mit Xylose in Tributyrin mit Hilfe dieser Technik die Strukturen von ca. neunzig Verbindungen aufklären. Eine japanische Forschergruppe erhitzte ein Gemisch von Alanin und Glucose eine Stunde auf 250°C und fand durch Anwendung der GC-MS-Methode neben Furanderivaten vorallem Pyridine, Pyrazine und Pyrrole⁶⁾.

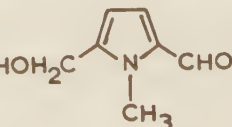
Ein großer Teil der niedermolekularen Verbindungen besteht aus Pyrrolderivaten. So konnte H.Kato⁷⁾ zeigen, daß beim Erhitzen von D-Xylose mit Methylamin und Natriumbicarbonat 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) gebildet wird.



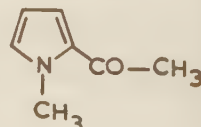
2



3



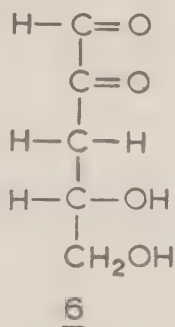
4



5

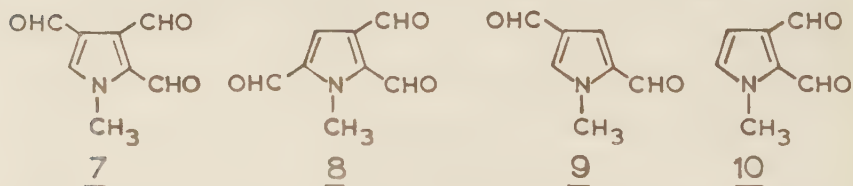
G.R.Jurch und J.H.Tatum⁸⁾ erhitzen D-Glucose mit einer wäßrigen Lösung von Methylanmoniumacetat und identifizierten als Reaktionsprodukte: 2-(2-Hydroxyacetyl)-1-methylpyrrol(3), 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4), 2-Acetyl-1-methylpyrrol(5) und 2.

Th.Severin und U.Krönig⁹⁾ versuchten Einblick in die Bildung höhermolekularer Verbindungen zu gewinnen. Es ist bekannt, daß Zucker mit Aminen zu Amadori-Produkten und weiter zu 3-Desoxyosonen wie z.B. 6 reagieren können. H.Kato¹⁰⁾ gelang es durch Bildung eines 2.4-Dinitro-phenylosazons dieses reaktive Umwandlungsprodukt aus einer wäßrigen Lösung zu isolieren.

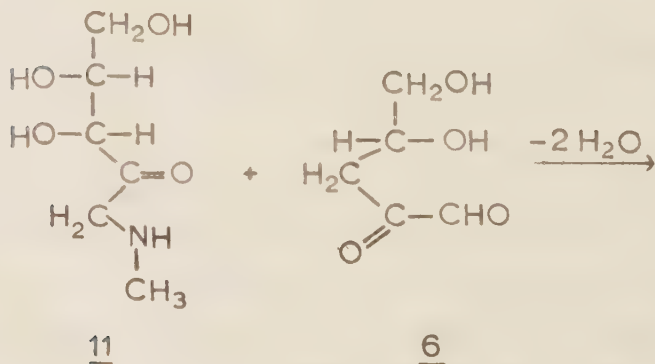


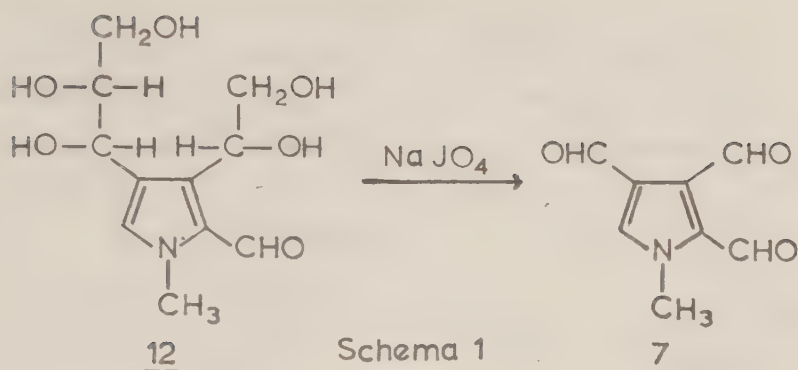
Th.Severin und U.Krönig nahmen an, daß das 3-Desoxyoson(6), welches in der α-Dicarbonylgruppierung und der benachbarten Methylengruppe sehr reaktive Zentren besitzt, mit anderen Zuckermolekülen, mit dehydratisierten Zuckerumwandlungsprodukten oder Aminkomponenten reagiert. Dabei könnten Produkte entstehen die Polyhydroxyseitenketten besitzen. Da derartig enthaltene Glykolgruppen sehr hydrophil sind und dadurch eine Isolierung solcher Kondensationsprodukte erschweren, wurde eine Perjodatoxidation durchgeführt. Mit

dieser von L.Malaprade¹¹⁾ entdeckten Oxidationsmethode lassen sich die Hydroxyalkylseitenketten unter milden Bedingungen spalten. Derart veränderte Zuckerumwandlungsprodukte sind zum Teil mit organischen Lösungsmitteln extrahierbar und können durch chromatographische Methoden isoliert werden. Th.Severin und U.Krönig haben verschiedene Pentosen und Hexosen mit Methylammoniumacetat in wäßriger Lösung umgesetzt. Nach Oxidation des Reaktionsgemisches konnten zwei isomere Pyrroltricarbaldehyde 7 und 8, sowie die Pyrroldicarbaldehyde 9 und 10 isoliert werden.



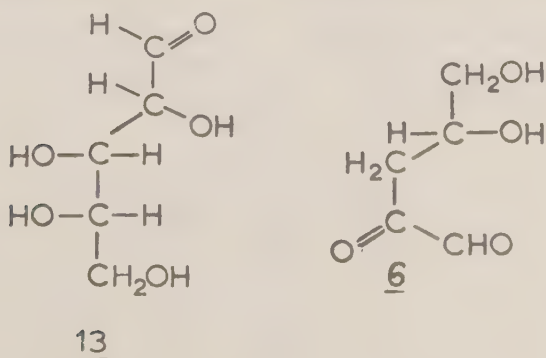
Für die Bildung der Pyrroltricarbaldehyde wurden folgende Reaktionsabläufe vorgeschlagen:

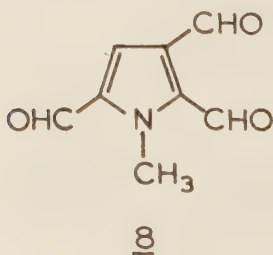
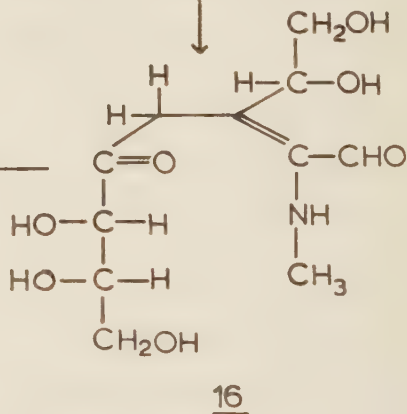
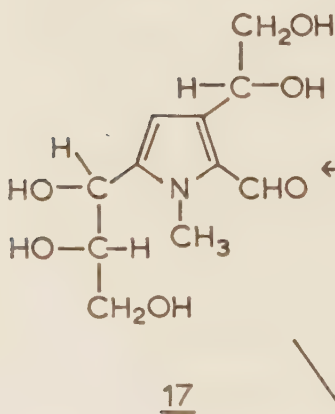
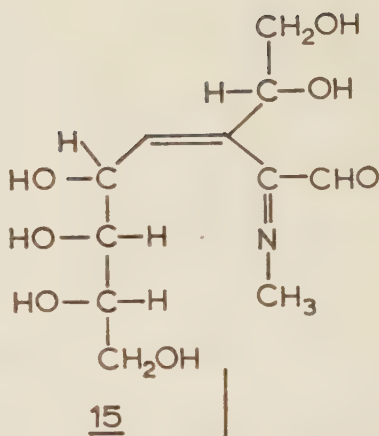
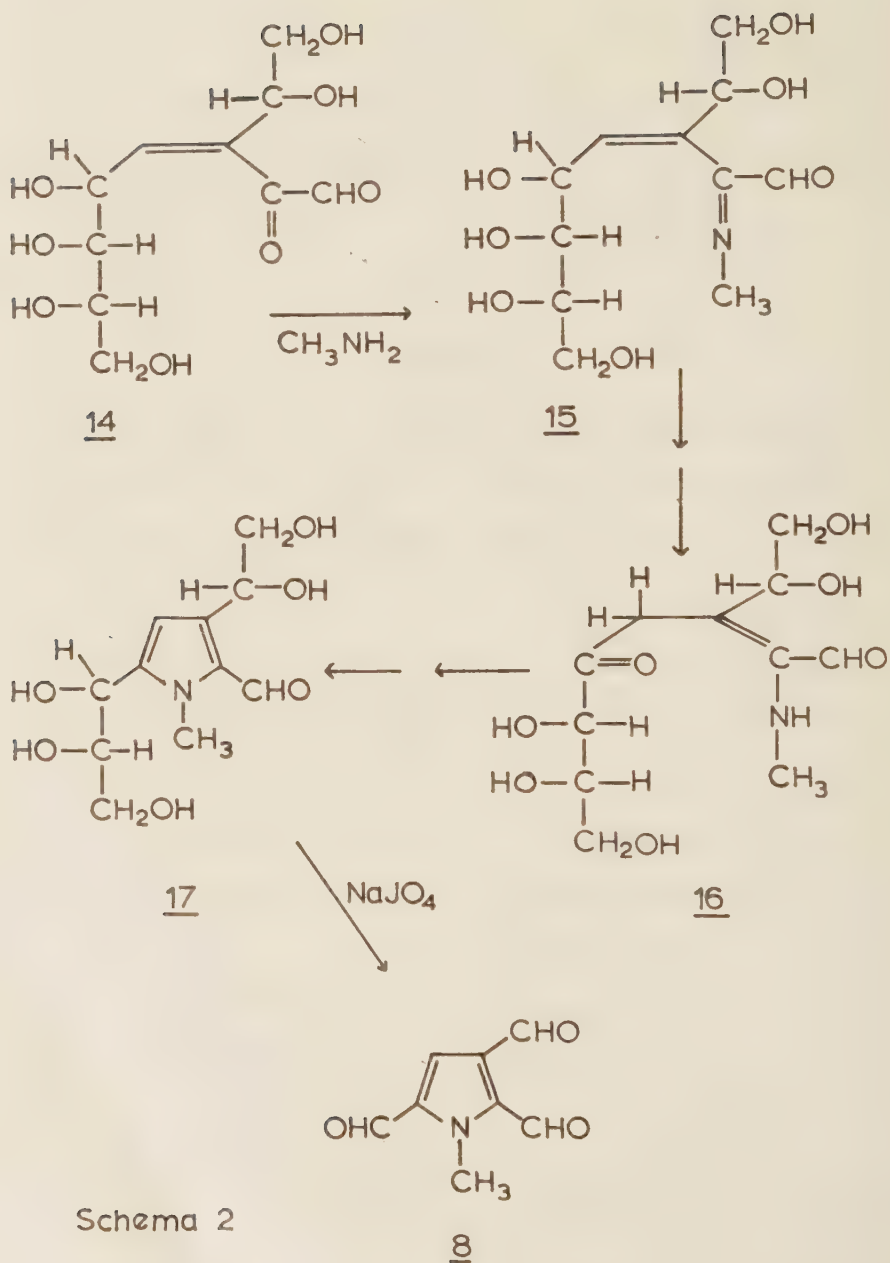




Die 3-Desoxy-pentosulose(6) kann mit dem Amadori-Produkt 11 kondensieren und das Pyrrol 12 bilden. Durch Perjodatoxidation werden die Polyhydroxyalkylseitenketten gespalten, so daß nur Formylgruppen am Kern verbleiben (Schema 1).

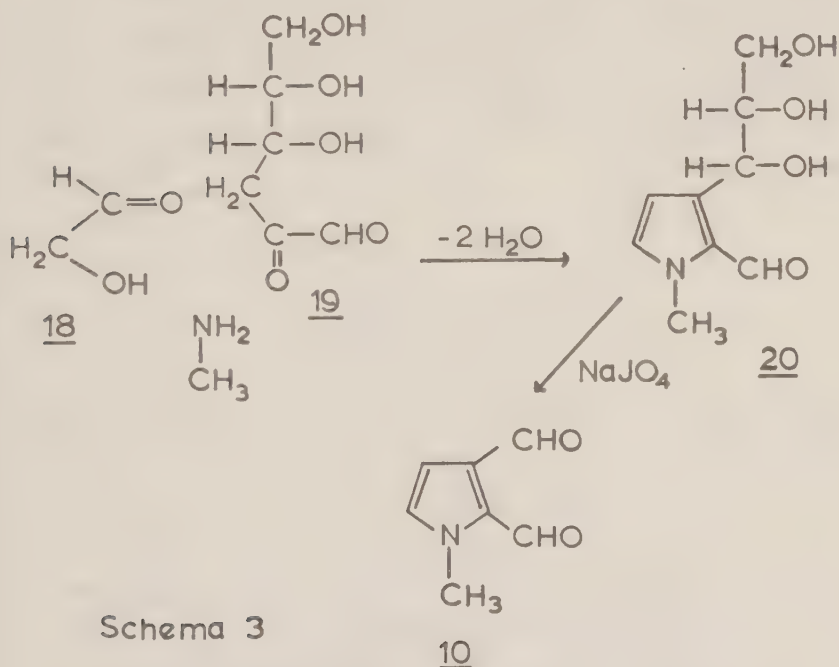
Die Bildung des isomeren 1-Methyl-2.3.5-pyrroltricarbaldehyds(8) erscheint etwas komplizierter (Schema 2). Die unveränderte Pentose(13) reagiert mit dem Oson 6 durch Aldolkondensation zu 3.4-Didesoxy-octoson-3-en(14). Methylamin kondensiert mit dem Octoson-3-en(14) zur Schiff'schen Base 15. In einer Art vinyloger Amadori-Umlagerung erfolgt anschließend in mehreren Reaktionsschritten der Ringschluß zum Pyrrol 17.





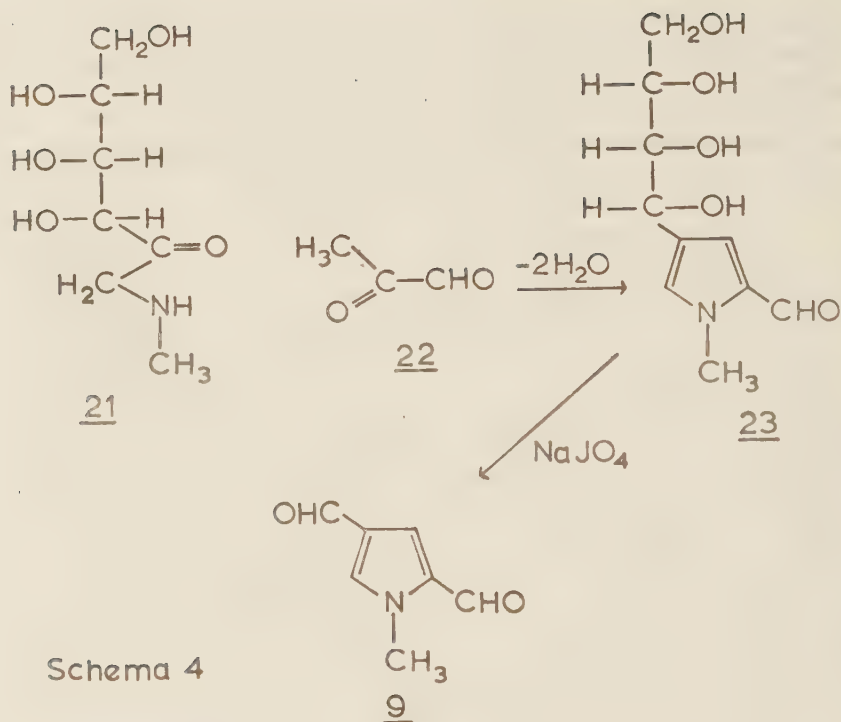
Schema 2

Für die Bildung der Pyrroldicarbaldehyde wurden die in Schema 3 und 4 wiedergegebenen Mechanismen vorgeschlagen:
Das 3-Desoxy-glucoson(19) kondensiert mit Methylamin und dem Zuckerumwandlungsprodukt Glykolaldehyd(18) zum Pyrrol 20.



Schema 3

Das Amadori-Produkt 1-Desoxy-1-methylamino-fructose(21) und Methylglyoxal(22) kondensieren zum Glykolderivat 23.

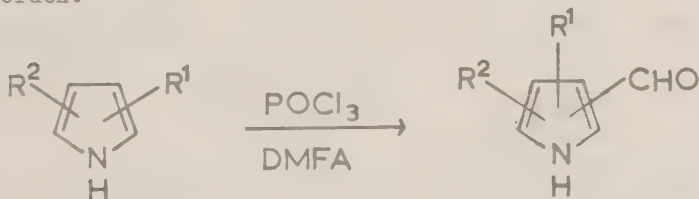


Schema 4

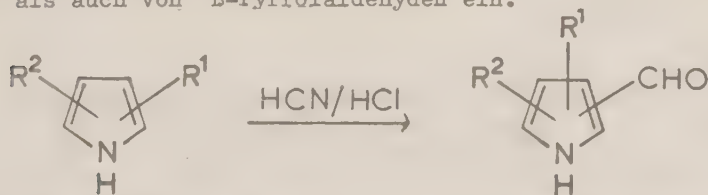
Die GC-MS-Analyse derartiger Reaktionsmischungen ergab, daß noch weitere ähnliche Pyrrolderivate gebildet werden. Bei diesen Reaktionsansätzen treten die Umsetzungsprodukte in äußerst geringen Konzentrationen auf. Die Ausbeute an 7 betrug nur 0,1 Prozent um eine Zehnerpotenz geringer noch war die Ausbeute an 8. Um solche Produkte eindeutig durch Vergleich der IR-Spektren, der Retentionszeiten, der R_f-Werte oder der Fragmentierungen im Massenspektrum identifizieren zu können, benötigt man eine einfache und schonende Methode zur Formylierung von Pyrrolderivaten, insbesondere aber zur

Darstellung von Pyrrolpolycarbaldehyden.

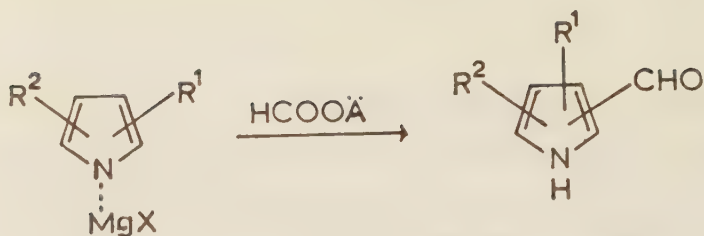
Da Formylpyrrole in der präparativen Pyrrolchemie eine zentrale Stellung einnehmen, sind verschiedenartige Synthesen beschrieben worden. Die zur Zeit gebräuchlichste Darstellung ist die Formylierungsreaktion nach Vilsmeier-Haak¹²⁾. Mit Hilfe dieser Methode sind außer Pyrrole, zahlreiche Alkyl-, N-aryl- und C-arylsubstituierte Pyrrole und Pyrrolcarbon säureester in die entsprechenden Pyrrolaldehyde übergeführt worden.



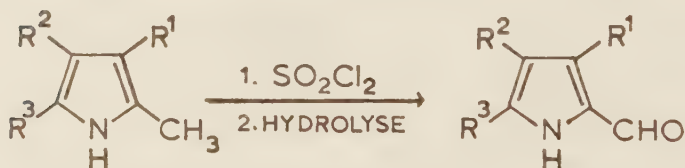
Vor der Einführung der Vilsmeier-Haak-Reaktion nahm die von H.Fischer und W.Zerweck¹³⁾ auf Pyrrole übertragene Gattermann-Reaktion die Vorrangstellung zur Synthese sowohl von α - als auch von β -Pyrrolaldehyden ein.



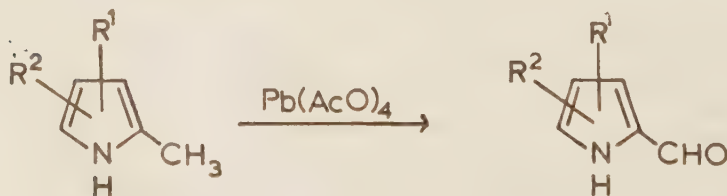
Weniger Bedeutung besitzen die folgenden Pyrrolaldehyd-Darstellungen. So wurden durch Umsetzung von Pyrrollylmagnesium-halogeniden mit Ameisensäureestern einige α -Pyrrolaldehyde hergestellt¹⁴⁾.



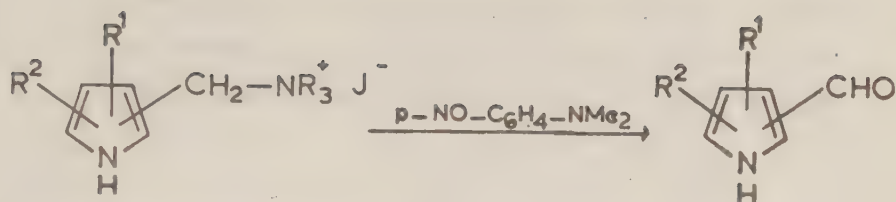
Eine weitere, brauchbare Methode zur Gewinnung von Formylpyrrolen ist die Chlorierung von α -methylsubstituierten Pyrrolen mit Sulfurylchlorid und anschließende Hydrolyse. Voraussetzung ist jedoch, daß alle Ringpositionen besetzt sind, da sonst auch Kernchlorierung eintritt. Diese Synthese ist von H. Fischer und Mitarbeiter¹⁵⁾ entwickelt worden.



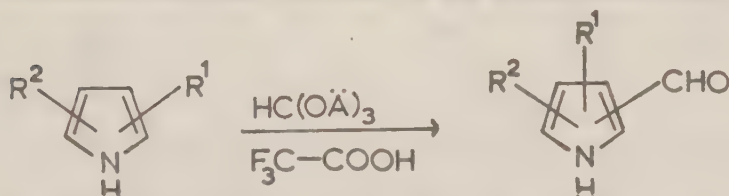
Durch Oxidation mit Bleitetraacetat lassen sich 2-methylsubstituierte Pyrrollderivate in die entsprechenden Formylpyrrole umwandeln¹⁶⁾.



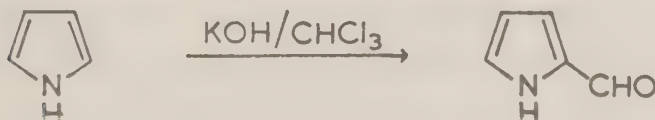
Auch Pyrrolmannichbasen lassen sich über ihre Tetraalkylammonium-Derivate durch Umsetzung mit p-Nitrosodimethylanilin und anschließende Säurehydrolyse des entstandenen N-Hydroxyaminals in die entsprechenden Aldehyde überführen¹⁷⁾.



Die Formylierung mit Orthoameisensäuretriäthylester in Gegenwart von Trifluoressigsäure führt sowohl bei α - wie auch β -unsubstituierten Pyrrolen zu den Aldehyd-Derivaten ¹⁸⁾.



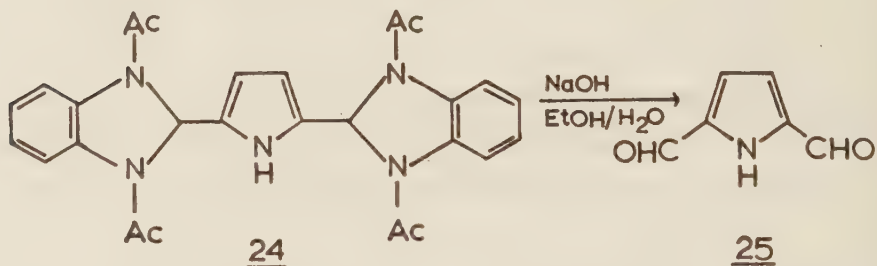
Die Reimer-Tiemann-Reaktion, d.h. die Einführung einer Formylgruppe mittels Chloroform in stark alkalischem Milieu eignet sich praktisch nur zur Darstellung des α -Pyrrolaldehyds ¹⁹⁾.



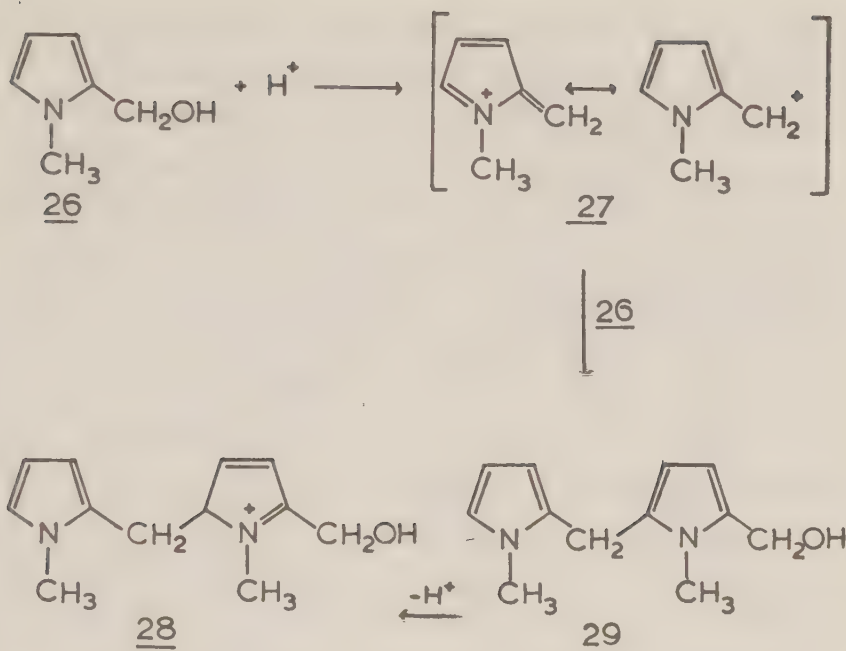
Zur Synthese von Pyrrolpolycarbaldehyden hat sich in vielen Fällen die Vilsmeier-Reaktion als besonders leistungsfähig erwiesen. So erhielten T.M.Cresp und H.V.Sargent²⁰⁾ bei der Umsetzung von Pyrrol mit DMF/POCl_3 neben 2-Pyrrolcarbaldehyd der 2,4-Pyrroldicarbaldehyd in 9 proz. Ausbeute, das 2,5-Isomere entstand dagegen nur in sehr geringer Menge (0,3 Prozent).

Eine interessante, erst kürzlich gefundene Synthese des 2,5-Pyrroldicarbaldehyds ergibt eine wesentlich höhere Aus-

beute. Bei dieser Darstellungsmethode reagiert Pyrrol mit Benzimidazol in Acetanhydrid zu 24; die darauffolgende alkalische Hydrolyse führt zum Pyrroldicarbaldehyd 25²¹⁾.



Die meisten der oben aufgezählten Umsetzungen finden in saurem Milieu statt. Es gibt aber Pyrrollderivate, die besonders säurelabil sind, wie z.B. das 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol(26). Das ist verständlich, da durch Protonierung der Hydroxylgruppe und anschließende Wasserabspaltung ein mesomeriestabilisiertes Azafulvenium-Ion 27 entsteht. Dieses kann als elektrophiles Reagens leicht ein zweites Pyrrolmolekül unter Bildung von 28 angreifen. Durch Deprotonierung entsteht 29. Die Reaktion kann sich natürlich auf dem geschilderten Weg zu polymeren Produkten fortsetzen. So konnte ich 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol(26) mit Phosphoroxychlorid und Dimethylformamid nicht formylieren. Kurz nach Reaktionsbeginn fiel ein dunkelbraunes polymeres Produkt an.

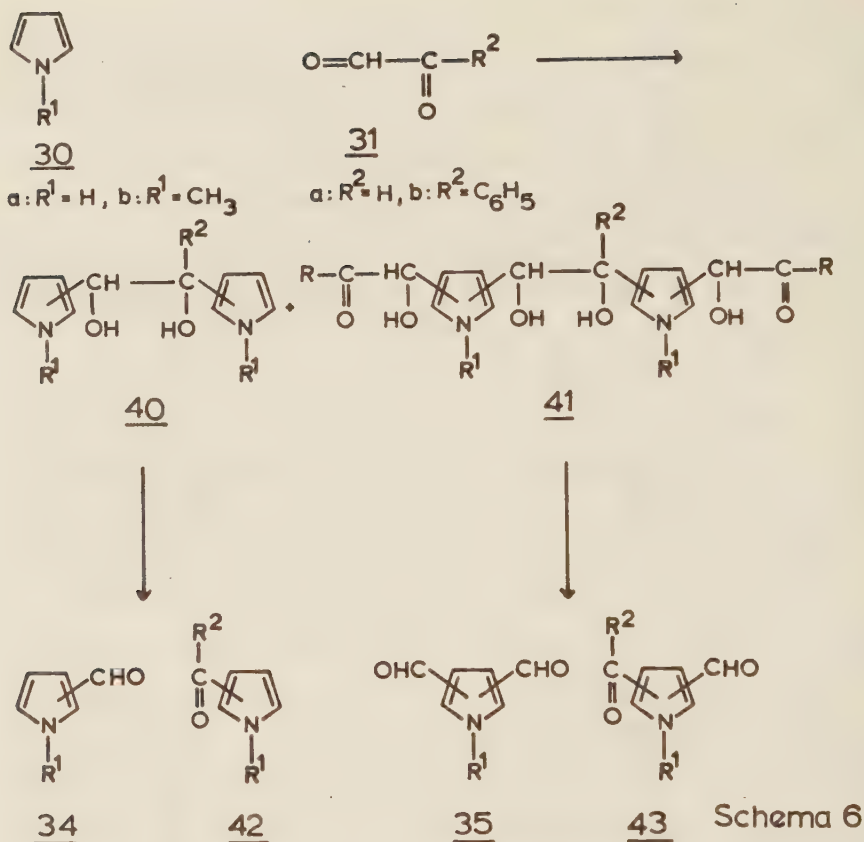


Neben dem schon erwähnten Hydroxymethyl-Derivat 26 wurden noch andere Zuckerumwandlungsprodukte gefunden, die säureempfindliche Hydroxyalkylseitenketten besitzen.

An Pyrrollderivaten mit säureempfindlichen Substituenten lassen sich also die in saurem Milieu stattfindenden Formylierungsreaktionen nicht durchführen. Bei einigen Synthesen von Pyrrolcarbaldehyden werden α -ständige Methylgruppen in Formylgruppen umgewandelt, das bedeutet, daß sich durch diese Methoden Pyrrolcarbaldehydderivate mit α -ständigen Methylgruppen nicht synthetisieren lassen. Solche Pyrrolcarb-aldehydderivate wurden aber auch in Bräunungsreaktionsge-

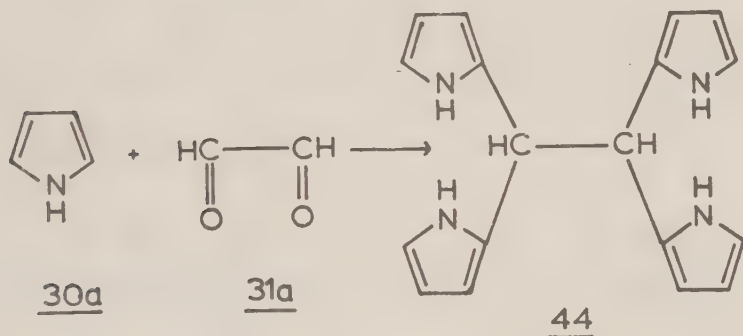
mischen gefunden (siehe Seite 69). Bei der Formylierung mit Hilfe von Sulfurylchlorid ist neben der Anwesenheit einer α -Methylgruppe auch eine vollständige Substitution aller Ringpositionen nötig, da sonst Kernchlorierung stattfindet. Andere Methoden wiederum eignen sich nur zur Einführung von Formylgruppen in α -Stellung. Die größte Schwäche der verschiedenen, genannten Methoden liegt darin, daß sie sich von zwei Ausnahmen abgesehen, nur zur Synthese von Monocarbaldehydderivaten eignen. Das ist verständlich, da durch die Anwesenheit einer Formylgruppe der Heteroaromat durch Elektronenzug stark desaktiviert wird und daher nur noch schwer elektrophil angreifbar ist. Die Vilsmeier-Haak-Reaktion, die die Einführung von zwei Formylgruppen erlaubt, hat den Nachteil, daß sie in saurem Milieu durchgeführt wird und die Ausbeute an Diformylprodukt sehr gering ist. Bei der Umsetzung von Pyrrol mit Benzimidazol in Acetanhydrid und anschließender alkalischer Hydrolyse zur Darstellung von Pyrroldicarbaldehyd findet der erste Reaktionsschritt ebenfalls im Sauren statt, außerdem wurde diese Reaktion bisher nur am unsubstituierten Pyrrol durchgeführt.

Der von mir eingeschlagene Weg beruhte auf folgender Ueberlegung: Pyrrolderivate sollten mit reaktionsfähigen α -Dicarbonylverbindungen, wie z.B. Glyoxal(31a) oder Phenylglyoxal(31b) in annähernd neutraler Lösung zu Verbindungen der allgemeinen Struktur 32, 33, 38, 39, 40 und 41 reagieren können. (Schema 5 und 6)



Bei Eintritt eines Moleküls Glyoxal bzw. Ketoaldehyds in den Pyrrolring übt der neue Substituent keinen Elektronen-
 zug auf den heterocyclischen Ring aus. Somit besteht die
 Möglichkeit, daß auch ein zweiter, dritter oder vierter
 Substituent an den Kern angelagert werden kann, wenn man
 dabei von sterischen Faktoren absieht. Es ist auch möglich,
 daß die zweite Carbonylgruppe mit einem weiteren Pyrrol-
 molekül reagieren kann. (siehe Schema 6)

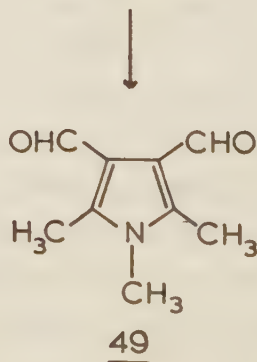
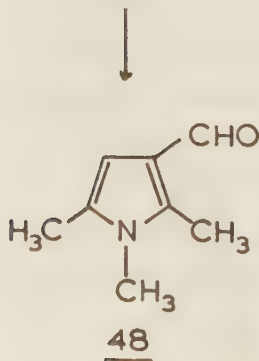
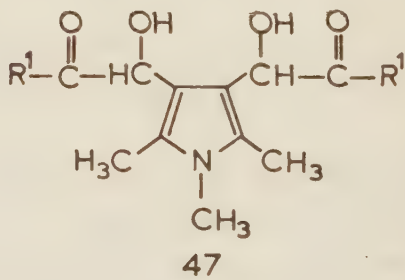
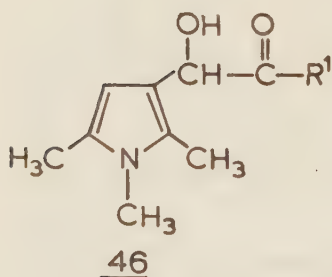
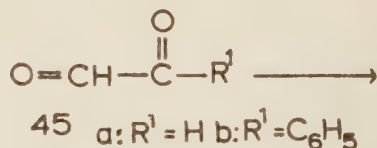
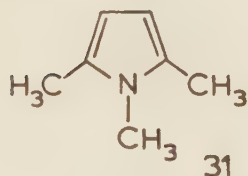
Durch Umsetzung der in Schema 5 und 6 formulierten möglichen Zwischenverbindungen mit Natrium-meta-perjodat sollten unter insgesamt relativ schonenden Bedingungen Pyrrolmono- und -polycarbaldehyde gebildet werden. Diesen Überlegungen stehen allerdings einige publizierte Befunde entgegen. So fand H.Fischer²²⁾, daß Pyrrole mit Aldehyden leicht zu Dipyrrolylmethan-Derivaten umgesetzt werden. Aus Glyoxal und Pyrrol erhielt man bei Kondensation in saurem Medium Tetrapyrrolyläthan(44)²³⁾.



Tatsächlich hat sich jedoch der von mir eingeschlagene Weg als brauchbar erwiesen.

Durch Erhitzen von einem Mol 1.2.5-Trimethylpyrrol(45) mit der dreifachen Menge Glyoxal(31a) in Wasser/Dioxan und anschließende Oxidation mit drei Mol Natriumperjodat konnte ich den Dialdehyd 49 in 15-proz. Ausbeute erhalten, daneben fiel noch der Monoaldehyd 48 in 6-proz. Ausbeute an. Bedeutend bessere Ausbeuten wurden durch Verwendung von Phenylglyoxal(31b) erzielt. Bei diesen in siedendem Benzol durchgeführten Umsetzungen konnte man ohne großen präparativen Aufwand die Zwischenprodukte 46b und 47b in reiner Form isolieren.

Nach Entfernen des Lösungsmittels fiel, je nach molarem Verhältnis der Ausgangsmengen, entweder 46b (ein Mol Phenylglyoxal auf ein Mol Pyrrol) oder 47b (zwei Mol Phenylglyoxal auf ein Mol Pyrrol) als braune schmierige Kristallmasse an. Durch Waschen mit Aether bzw. kaltem Methanol konnten diese Substanzen von Nebenprodukten befreit werden. Wie ein Test auf einer DC-Platte zeigte, entstanden auch jeweils die entsprechende Monoverbindung 46b bzw. Bisverbindung 47b als Nebenprodukt.



Die Strukturen von 46b und 47b folgen aus den NMR-Spektren. Bei 47b erscheinen die beiden C-ständigen Methylgruppen als Singulett bei δ 1.97ppm, die N-Methylgruppe ergibt ein Singulett bei δ 3.20ppm. Die beiden dem Pyrrolring benachbarten Protonen der Seitenketten koppeln mit den Hydroxylprotonen. Es erscheinen zwei Dubletts bei δ 4.39ppm und 6.10ppm ($J=4.6\text{Hz}$), wovon nach H-D-Austausch das der Hydroxylprotonen (δ 4.39ppm) verschwindet, das andere bei δ 6.10ppm in ein Singulett übergeht. Die Protonen der Phenylgruppen ergeben ein Multiplett im Bereich von δ 7.20 - 8.20ppm.

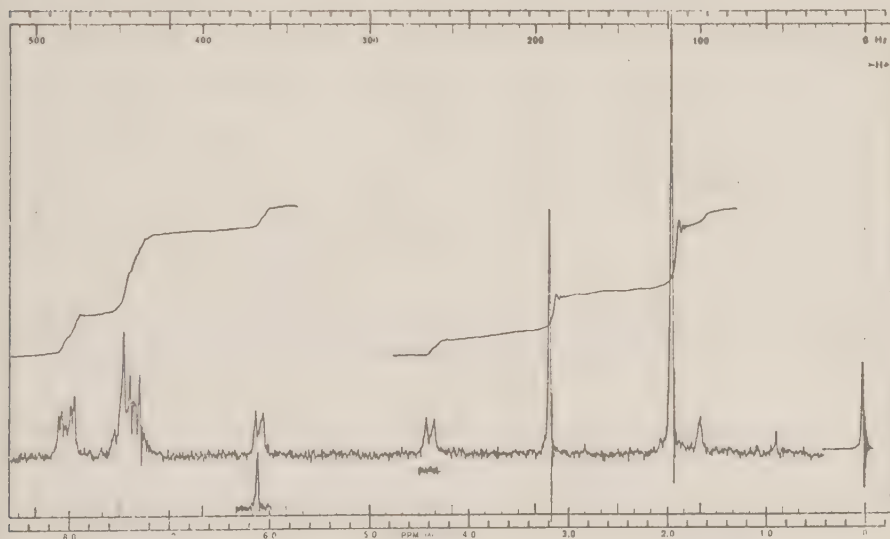


Abb.1: NMR-Spektrum von 47b in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Das Spektrum von 46b zeigt zwei Singulettts bei δ 2.10ppm und δ 2.34ppm für die beiden C-ständigen Methylgruppen. Die N-Methylgruppe ergibt wiederum ein Singulett bei δ 3.34ppm.

Auch hier findet eine Kopplung des Seitenkettenprotons mit dem Hydroxylproton statt; es erscheinen zwei Dubletts bei δ 4.13ppm und δ 5.91ppm ($J=4.8\text{Hz}$). Bei H-D-Austausch verschwindet das Dublett bei δ 4.13ppm, das andere bei δ 5.91ppm wird zum Singulett. Dem Pyrrolringproton ist das Signal bei δ 5.62ppm zuzuordnen. Die Phenylprotonen ergeben ein Multiplett im Bereich von δ 7.20 - 8.20ppm. Das Signal bei δ 2.20ppm ist auf eine Verunreinigung zurückzuführen.

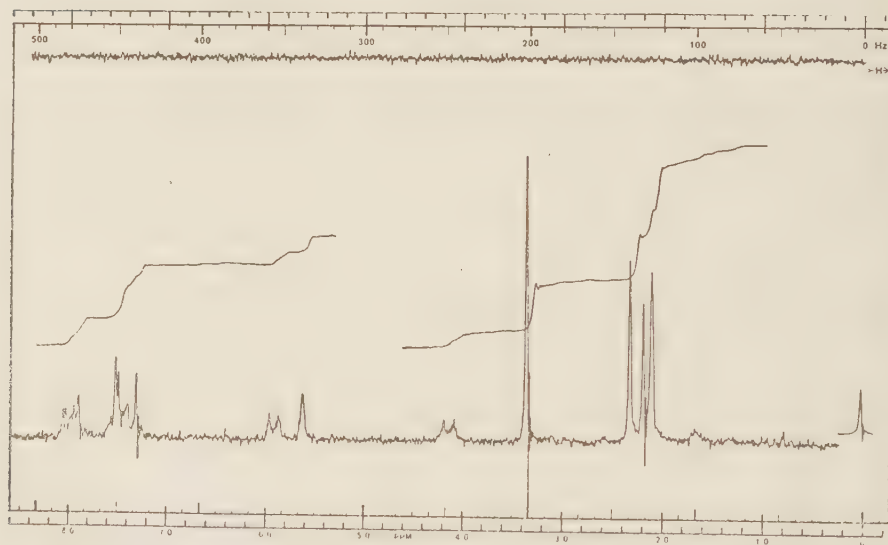


Abb.2: NMR-Spektrum von 46b in Deuteriochloroform, TMS als innerer Standard.

Bei der Synthese von 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48) bzw. 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49) verzichtete ich auf eine Isolierung der Zwischenprodukte 46b bzw. 47b.

Der nach Abzug des Benzols erhaltene Rückstand wurde in

Dioxan gelöst und mit einer gesättigten wäßrigen Natriumperjodatlösung versetzt. Nach einer Reaktionszeit von sechs Stunden isolierte ich die Oxidationsprodukte durch Ausschüteln der wäßrigen Reaktionslösung mit Methylenchlorid. Durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel ließen sich die Oxidationsprodukte im Fließmittelgemisch Benzol/Aethylacetat (3:7) auftrennen. Die aus dem nicht umgesetzten Phenylglyoxal und der Zwischenverbindung 46b bzw. 47b entstandene Benzoesäure blieb in unmittelbarer Nähe der Startzone sitzen. Der Pyrrolcarbaldehyd 48 bzw. Pyrroldicarb-aldehyd 49 unterschieden sich in ihren Rf-Werten und konnten somit gut voneinander getrennt werden. Die Ausbeute an 49 betrug 43 Prozent (bei Ueberschuß an Phenylglyoxal), die Ausbeute an 48 betrug 41 Prozent (bei äquimolaren Mengen). Die Struktur von 49 ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: Die beiden C-ständigen Methylgruppen erscheinen als Singulett bei δ 2.58ppm, das Singulett bei δ 3.54ppm wird von der N-ständigen Methylgruppe verursacht. Das Signal bei δ 10.36ppm ist den beiden Aldehydprotonen zuzuordnen.

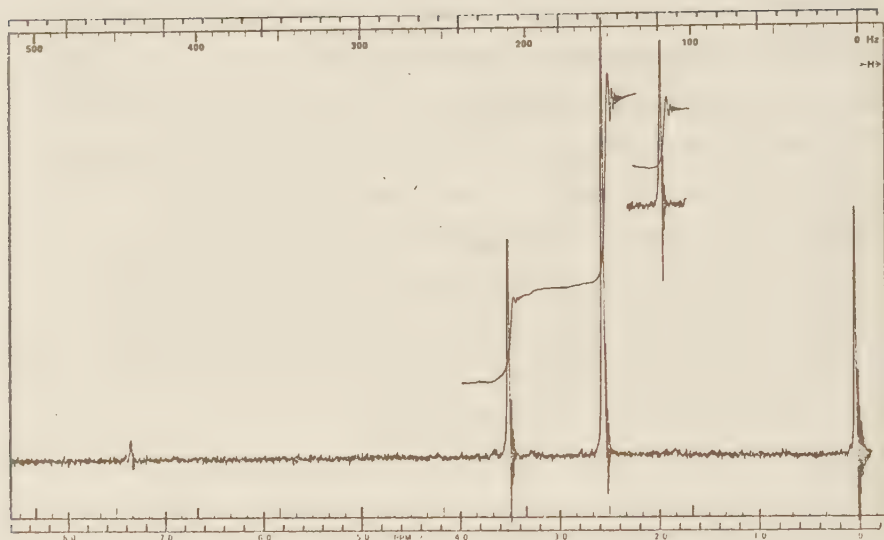


Abb.3: NMR-Spektrum von 49 in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Im NMR-Spektrum von 48 wird das Dublett bei δ 2.26ppm ($J=1.0\text{Hz}$) durch Allylkopplung der C-Methylgruppe mit dem Ringproton verursacht. Das Ringproton erscheint folglich als Quadruplett bei δ 6.33ppm. Die der Formylgruppe benachbarte C-Methylgruppe erscheint als Singulett bei δ 2.53ppm und das Signal bei δ 3.47ppm ist der N-Methylgruppe zuzuordnen. Das Aldehydproton ergibt bei δ 9.77ppm ein Singulett.

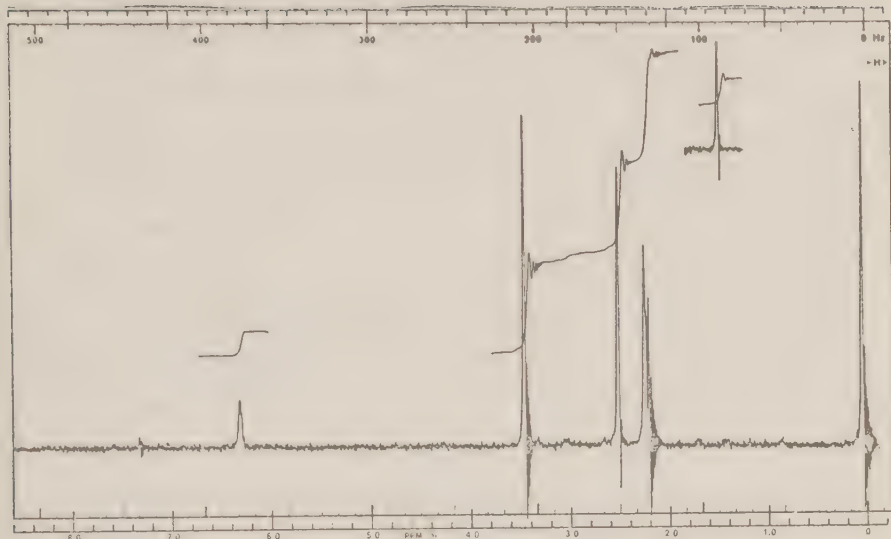
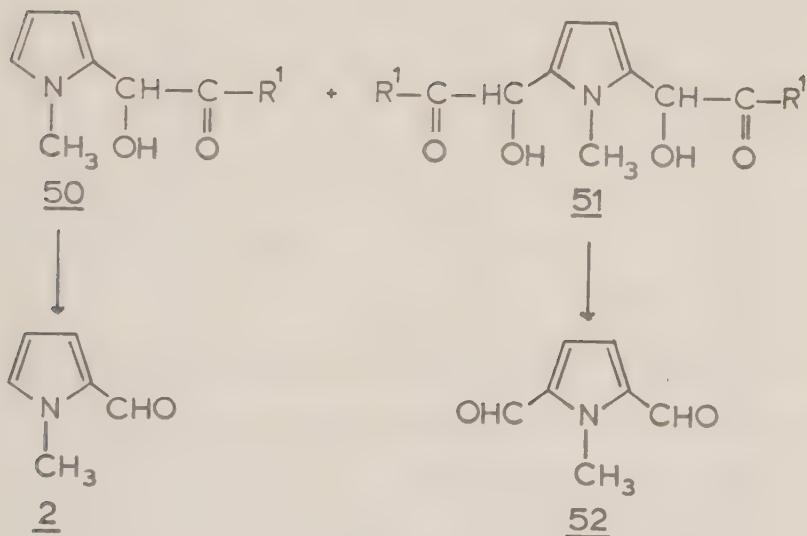
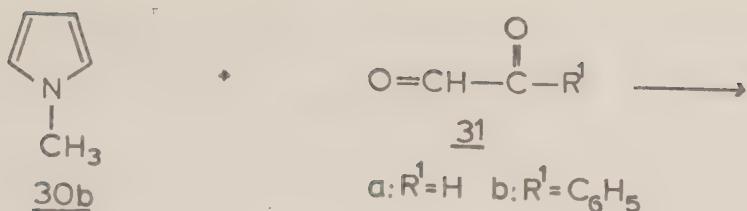


Abb.4: NMR-Spektrum von 48 in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Bei Versuchen zur Darstellung von 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd entstanden selbst bei Einsatz von zwei Mol 1-Methylpyrrol(30b) auf ein Mol Phenylglyoxal(31b) neben der zu erwartenden Monozwischenverbindung 50b auch das Bisprodukt 51b. Hier erwies es sich als vorteilhaft, die beiden Zwischenprodukte durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel voneinander zu trennen und anschließend 50b gesondert einer Perjodatoxidation zu unterwerfen. Bei einer Oxidation des gesamten Reaktionsgemisches würden neben dem Pyrrolmonocarbaldehyd 2 auch der Pyrroldicarbaldehyd 52 anfallen. Eine Trennung dieser beiden Verbindungen durch PSC war mit den von mir verwendeten Laufmittelsystemen sehr schwierig. Die

durch Perjodatoxidation entstandenen Hauptprodukte Benzoesäure und 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) wurden durch Extraktion mit Methylenchlorid aus der wäßrigen Reaktionslösung isoliert. Durch Ausschütteln der organischen Lösung mit wäßriger Kaliumhydrogencarbonatlösung konnte man auf einfache Weise Benzoesäure entfernen. Der zurückbleibende 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) ließ sich durch Destillation im Vakuum reinigen. Die Identifizierung erfolgte durch Spektrenvergleich mit einer im Handel erhältlichen Substanz. Wesentlich weniger Aufwand erforderte die Synthese von 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52) aus einem Mol Methylpyrrol 30b und zwei Mol Phenylglyoxal(31b). Nach Beseitigung des Reaktionsmediums Benzol fiel das Zwischenprodukt 51b als braune ölige Kristallmasse an, die durch Waschen mit Benzol von der mitanfallenden Zwischenverbindung 50b und anderen Nebenprodukten leicht zu reinigen war. 51b wurde anschließend einer Perjodatoxidation unterworfen. Die durch oxidative Spaltung der Seitenkette entstandene Benzoesäure ließ sich durch Ausschütteln entfernen. Der Pyrroldicarbaldehyd konnte durch Sublimation im Vakuum nahezu analysenrein isoliert werden. Die Ausbeute an 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52) bezogen auf 1-Methylpyrrol(30b) betrug 46 Prozent. Das ist eine Ausbeute, die mit den bisher bekannten Formylierungsmethoden nicht erreicht werden konnte. Pyrroltri- bzw. -tetracarbaldehyd konnte ich unter den genannten Reaktionsbedingungen nicht auffinden.



Die Struktur des Dialdehyds 52 folgt aus dem NMR-Spektrum. Es zeigt drei Singulets: das der N-Methylgruppe erscheint bei δ 4.34ppm, die beiden Ringprotonen ergeben ein Signal bei δ 7.03ppm und die beiden Aldehydprotonen eines bei δ 9.99ppm. Durch die Äquivalenz der Ringprotonen einerseits und der Aldehydprotonen andererseits ist bewiesen, daß die Substituenten symmetrisch angeordnet sein müssen. Da bei dem Monocarbaldehyd 2 die Aldehydgruppe in der α -Stellung zu finden ist, die Dicarbaldehydverbindung 52 auf Grund des

NMR-Spektrums symmetrisch gebaut ist, kann man eindeutig aussagen, daß es sich bei der isolierten Substanz um 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52) handelt.

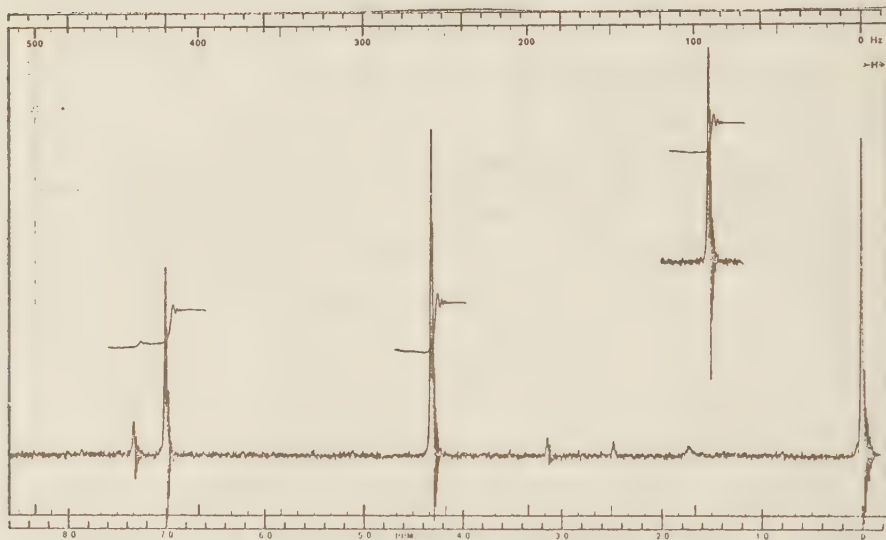


Abb.5: NMR-Spektrum von 52 in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Bei Verwendung von Glyoxal(31a)/Perjodat zur Darstellung von 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) und 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52) konnte ich weder die Zwischenverbindung 50a und 51a, noch die Oxidationsprodukte durch PSC auftrennen und isolieren. Eine Trennung und Identifizierung der Endprodukte war aber durch die Anwendung der GC-MS-Kombination möglich. Diese Formylierungsart ist jedoch wegen der, im Vergleich zur Umsetzung mit Phenylglyoxal(31b) geringeren Ausbeute und der aufwendigen Isolierung der Endprodukte

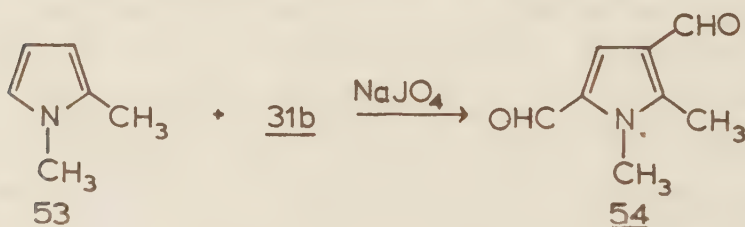
weniger empfehlenswert.

Pyrroltri- und -tetracarbaldehyd waren auch bei diesen Umsetzungen nicht zu finden.

Es war nun zu prüfen, ob sich durch diese Methode vielleicht doch noch eine dritte oder vierte Formylgruppe an 1-Methylpyrrol anlagern ließe. Zunächst verlängerte ich die Reaktionszeit; Pyrroltri- bzw. -tetracarbaldehyd konnte ich jedoch nicht isolieren. Auch bei höheren Reaktionstemperaturen, die durch Verwendung von Dioxan bzw. Toluol als Lösungsmittel erreicht wurden, waren nur Mono- und Diformylprodukte zu finden. Eine Änderung der Lösungsmittelpolarität brachte ebenfalls keinen Erfolg. Bei Verwendung von Aethanol kam es zu einer Reaktion des Lösungsmittels mit Phenylglyoxal, dabei entstand ein Acetal. Der Versuch durch Umsetzung des Zwischenprodukts 2.5-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1-methylpyrrol(51b) mit einem Ueberschuß an Phenylglyoxal und zehnstündiges Erhitzen zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen, scheiterte ebenfalls. Es ist anzunehmen, daß im Zwischenprodukt 51b die voluminösen Substituenten einen weiteren Angriff des Phenylglyoxalmoleküls verhindern. Aus diesem Grund ersetzte ich Phenylglyoxal durch das räumlich kleinere Glyoxalmolekül. Nach dreistündigem Erhitzen in Dioxan/Wasser und anschließende Perjodatoxidation konnte man wieder nur das Diformylprodukt gewinnen. Ebenso erfolglos waren Versuche durch achtestündiges Erhitzen in Toluol 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) bzw. 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52) mit Phenylglyoxal/Perjodat zu Polycarbaldehydverbindungen umzusetzen. Hier ist die desaktivierende

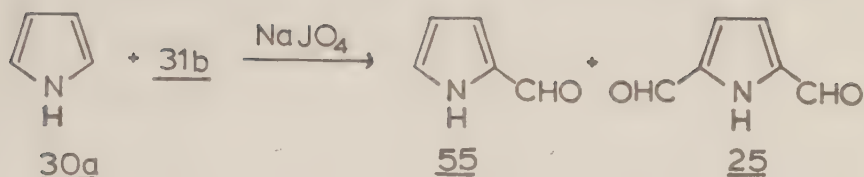
Wirkung der Aldehydgruppen so stark, daß eine elektrophile Substitution nicht mehr stattfinden kann.

Die Umsetzung von 1,2-Dimethylpyrrol(53) mit überschüssigem Phenylglyoxal(31b) und anschließende Oxidation mit Perjodat verlief so, wie man es auf Grund der schon beschriebenen Versuche annehmen konnte; es entstand nämlich 1,5-Dimethyl-2,4-pyrroldicarbaldehyd(54). Bei dieser Synthese verzichtete ich wie bei der Darstellung von 1,2,5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48) und dem 3,4-Dicarbaldehydderivat 49 auf eine Isolierung der Zwischenprodukte. Die Auftrennung der Oxidationsprodukte erfolgte durch PSC an Kieselgel.



Die Darstellung von 1-Methyl-2,5-pyrroldicarbaldehyd(52) hat gezeigt, daß bevorzugt die freien α -Stellungen angegriffen werden, andererseits erfolgt bei einem Ueberschuß an Phenylglyoxal(31b) nicht gleichzeitig eine Substitution in 2- und 3-Stellung. Ich nehme daher an, daß das aus 1,2-Dimethylpyrrol(53) erhaltene Produkt als 54 anzusehen ist.

Das am Stickstoff unsubstituierte Pyrrol(30a) ließ sich unter den gleichen Bedingungen wie 1-Methylpyrrol mit Phenylglyoxal/Perjodat zu 2-Pyrrolcarbaldehyd(55) bzw. 2,5-Pyrroldicarbaldehyd(25) umsetzen.



Auch hier erwies es sich als vorteilhaft, die Zwischenverbindungen zunächst durch PSC voneinander zu trennen und anschließend gesondert die Mono- bzw. Bisverbindung mit Perjodat zu oxidieren. 2-Pyrrolicarbaldehyd(55) bzw. 2.5-Pyrroldicarbaldehyd(25) fielen in jeweils 21-proz. Ausbeute an. Daß bei der Formylierung mit einem Ueberschuß an Phenylglyoxal(31b) ein symmetrisch gebautes Produkt entstanden ist, kann man im NMR-Spektrum besonders gut nach H-D-Austausch erkennen. Durch Allylkopplung mit dem N-H erscheinen die Ringprotonen zunächst als Dublett bei δ 7.12ppm, nach Zugabe von D_2O ergeben sie ein Singulett. Die Aldehydprotonen zeigen in dem für sie charakteristischen Bereich ein Singulett bei δ 9.91ppm. Die Aequivalenz der beiden Ringprotonen einerseits und der beiden Aldehydprotonen andererseits, ist ein Beweis für die symmetrische Anordnung der Substituenten. Da es sich bei der Monoformylverbindung um 2-Pyrrolicarbaldehyd(55) handelt - ein Spektrenvergleich mit einer im Handel erhältlichen Verbindung bestätigt dies - kann dieser Pyrroldicarbaldehyd nur 2.5-Pyrroldicarbaldehyd(25) sein.

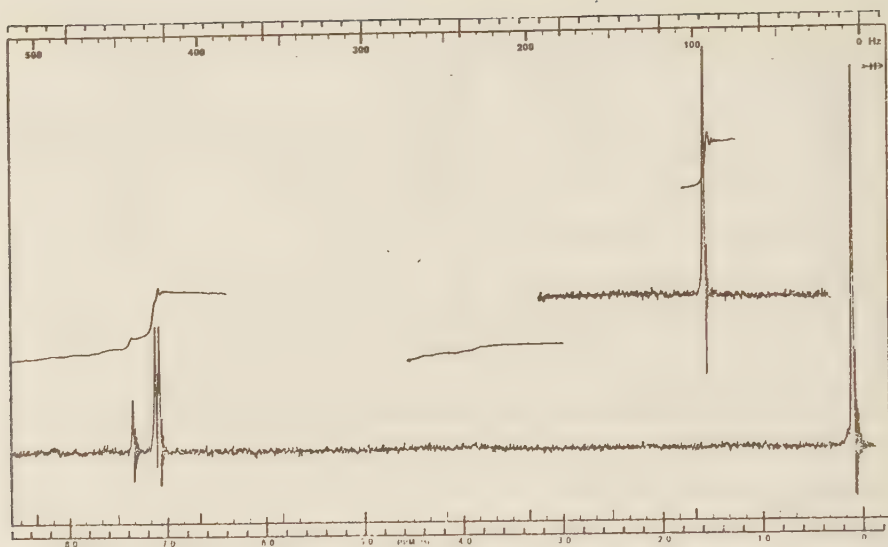
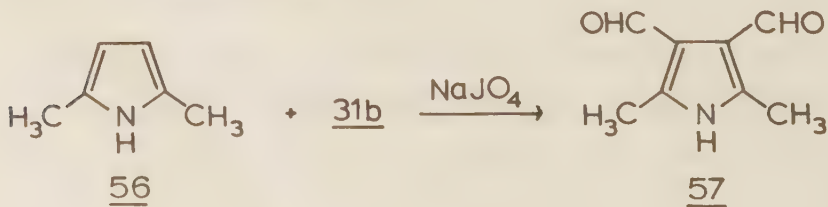


Abb.6: NMR-Spektrum von 25 in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Ueber die Verwendung von Glyoxal zur Formylierung gilt das schon bei 1-Methylpyrrol Gesagte.

Als weiteres am Stickstoff unsubstituiertes Pyrrol habe ich 2.5-Dimethylpyrrol(56) in der beschriebenen Weise formyliert. Bei einem Ueberschuß an Phenylglyoxal(31b)/Perjodat erhält man die zu erwartende Verbindung 57. Auch hier ist die Ausbeute mit 15 Prozent viel geringer als bei dem entsprechenden 1.2.5-Trimethylpyrrol(45).



Das NMR-Spektrum von 57 zeigt für die C-Methylgruppen und die beiden Formylgruppen je ein Singulett bei δ 2.51ppm und δ 10.27ppm. Das Signal bei δ 2.96ppm stammt von dem im Lösungsmittel enthaltenen Wasser.

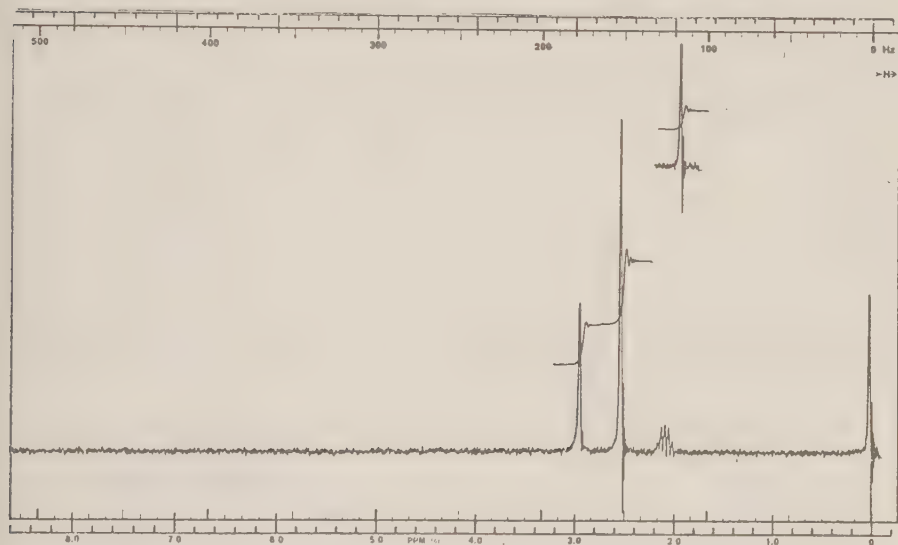
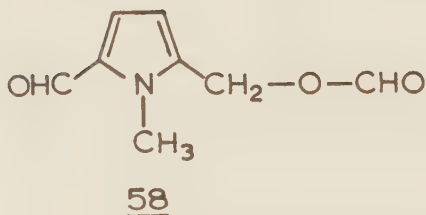
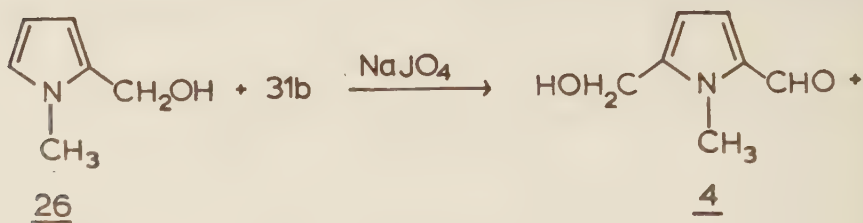


Abb.7: NMR-Spektrum von 57 in Deuteroaceton, TMS als innerer Standard.

Die in neutraler Lösung durchgeführten Anlagerungen von Dicarbonylgruppierungen an Pyrrolringe eignen sich gut zur Darstellung von 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4). Wie eingangs erwähnt, läßt sich 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol(26) nicht nach der Vilsmeier-Methode formylieren. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorher beschriebenen Versuche reagiert das 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol(26) auch mit einem Ueberschuß an Phenylglyoxal(31b)/Perjodat nur zum Monocarbaldehydderivat 4. Neben dem Hauptprodukt 4 isolierte

ich noch eine ölige Verbindung 58, die durch Destillation gereinigt werden konnte. Nach dem NMR-Spektrum ist anzunehmen, daß es sich hier um den Ameisensäureester des 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrols handelt.



Das NMR-Spektrum von 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4) zeigt für die N-Methylgruppe ein Singulett bei δ 4.03ppm. Die Methylengruppe erscheint hier als Singulett bei δ 4.69ppm. Den Ringprotonen sind die beiden Dubletts mit der Kopplungskonstante $J=3.9\text{Hz}$ bei δ 6.33ppm und δ 7.03ppm zuzuordnen. Das H-Atom der Formylgruppe erscheint in dem für Aldehyde charakteristischen Bereich bei δ 9.53ppm. Das Signal bei δ 4.81ppm stammt von dem im Lösungsmittel enthaltenen Wasser.

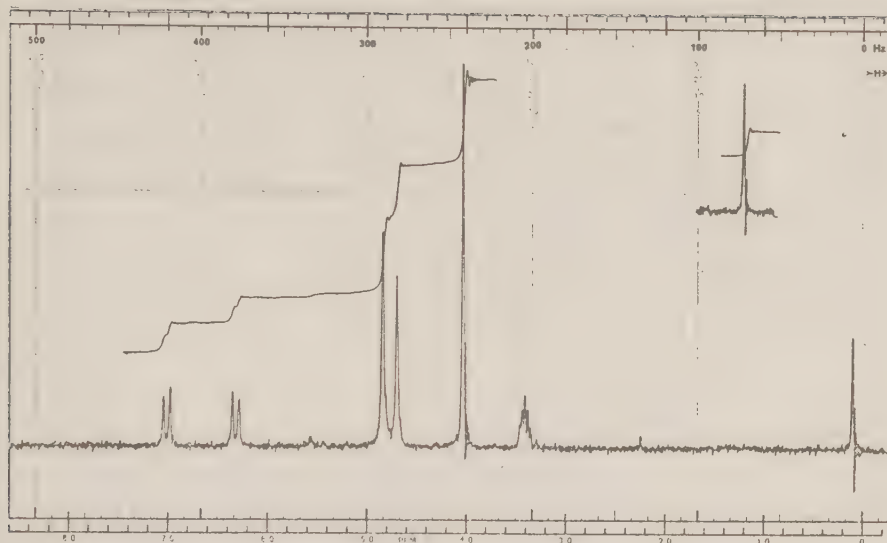
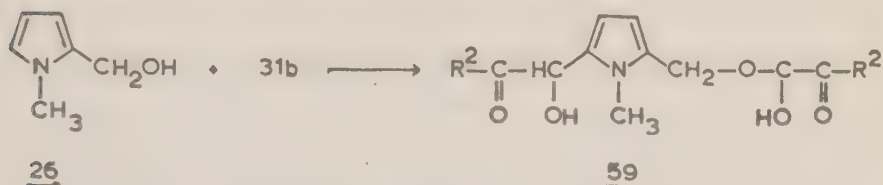


Abb.8: NMR-Spektrum von 4 in Deuteromethanol, TMS als innerer Standard.

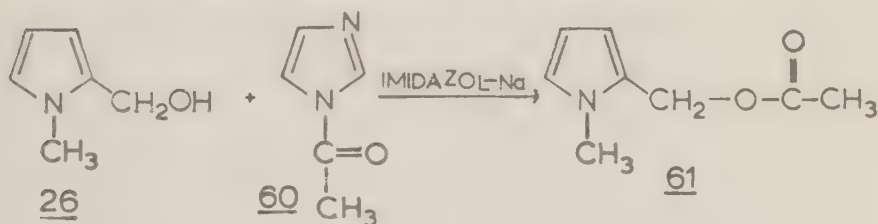
4 läßt sich mit Natriumborhydrid zu 2.5-Bis(hydroxymethyl)-1-methylpyrrol reduzieren. Die Struktur dieses Produkts ergibt sich eindeutig aus dem NMR-Spektrum. Die N-Methylgruppe zeigt ein Singulett bei δ 3.70ppm. Die beiden Methylengruppen erscheinen als Singulett bei δ 4.58ppm. Den äquivalenten Ringprotonen ist das Signal bei δ 6.00ppm zuzuordnen. Eine Äquivalenz der Ringprotonen ist aber nur dann gegeben, wenn sich die H-Atome in 3- und 4- Stellung befinden. Damit ist auch gezeigt, daß bei der Umsetzung von 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol(4) mit Phenylglyoxal/Perjodat eine Formylierung in der freien α -Position erfolgt ist.

Das Signal bei δ 5.00ppm stammt von dem im Lösungsmittel enthaltenen Wasser.

bildet sich ein Halbacetal 59, das bei der Perjodatoxidation zu 58 und Benzoesäure gespalten wird. Es ist allerdings auch möglich, daß die Esterbildung erst nach der Oxidation stattfindet, denn das im Ueberschuß eingesetzte Phenylglyoxal wird durch Perjodat zu Ameisensäure und Benzoesäure gespalten.



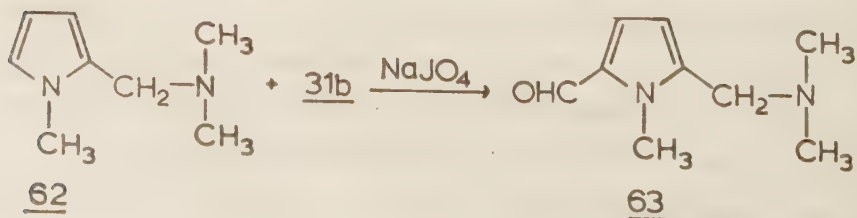
Um die Bildung von Nebenprodukten einzuschränken, versuchte ich die reaktive Hydroxymethylgruppe durch Acetylierung zu schützen. Wegen der Säurelabilität der Substanz mußte die Einführung der Schutzgruppe im Neutralen bzw. Basischen stattfinden. Eine brauchbare Methode ist die auch in der Kohlenhydratchemie angewandte Acetylierung mit N-Acylimidazol(60) und Imidazol-Natrium als Katalysator²⁴⁾.



Die Struktur des Reaktionsproduktes 61 ergibt sich aus dem NMR-Spektrum. Verbindungen dieser Art sind schon bekannt. Ihre Herstellung erfolgte durch Oxidation α -ständiger Methylgruppen mit Bleitetraacetat²⁵⁾. Die in der Literatur aufgeführten α -Acetoxymethyl-pyrrol-Derivate sind allerdings vollständig substituiert.

Versuche die acetylierte Verbindung 61 zu formylieren misslungen. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4) nur in geringer Menge isoliert werden. Während der Substitution bzw. der Perjodatoxidation wurde der Ester 61 hydrolysiert.

Es hatte sich gezeigt, daß die voluminösen Seitenketten der Zwischenverbindung 51b den Eintritt eines weiteren Phenylglyoxalmoleküls an den Ring verhindern. Ich versuchte nun durch Formylierung der Mannich-Base 2-Dimethylaminomethyl-1-methylpyrrol(62) zu Pyrrolpolycarbaldehyd zu gelangen. Wäre es möglich eine oder zwei Aldehydgruppen in den aminomethylierten Ring einzuführen, könnte man auf dem Weg über ein Tetraalkylammonium-Derivat, Umsetzung dieses Derivats mit p-Nitrosodimethylanilin und anschließende Säurehydrolyse die Dimethylaminomethylgruppe in eine Formylgruppe überführen und somit Pyrroldi- oder -tricarbaldehyd erhalten. Derartige Umsetzungen, d.h. die Darstellung von Pyrrolcarbaldehyden aus Pyrrol-Mannich-Basen sind, wie schon in der Einleitung erwähnt, bereits bekannt. Wie bei der Formylierung des Hydroxymethylpyrrols 26 erhielt ich auch bei der Umsetzung der Mannich-Base 62 trotz eines Ueberschusses an Phenylglyoxal(31b)/Perjodat nur das Monocarbaldehydprodukt 63. Die Ausbeute betrug lediglich 30 Prozent.



Das NMR-Spektrum steht im Einklang mit der Struktur von 63. Das H-Atom der Formylgruppe erkennt man durch ein Singulett bei δ 9.53ppm. Die beiden Ringprotonen koppeln miteinander und zeigen sich als Dublett bei δ 6.20ppm und 6.92ppm ($J=4.0\text{Hz}$). Eine ähnliche Lage und Aufspaltung der Ringprotonensignale konnte man auch im Spektrum von 4 (Abb. 8) beobachten. Die beiden am Stickstoff der Seitenkette befindlichen Methylgruppen erscheinen als Singulett bei δ 2.30ppm; die Methylenprotonen ergeben ein Signal bei δ 3.46ppm. Das Singulett bei δ 4.03ppm ist der am Ringstickstoff stehenden Methylgruppe zuzuordnen.

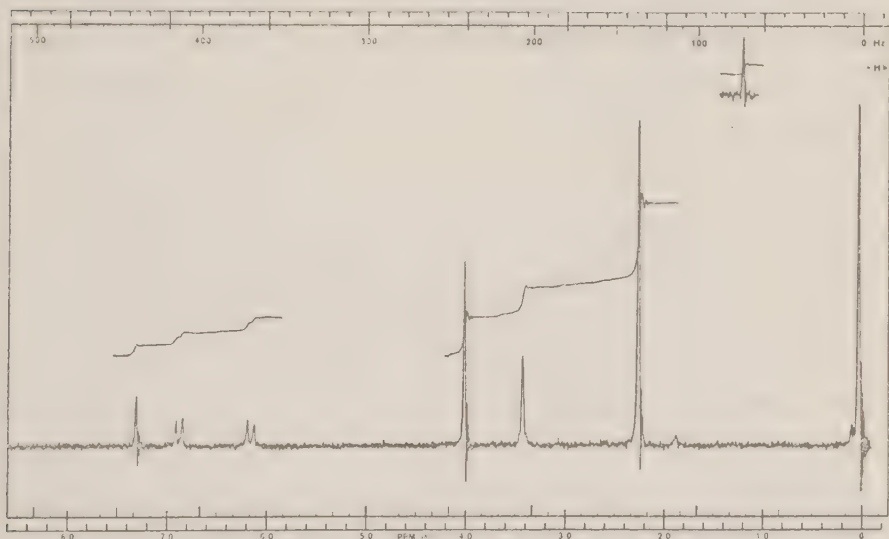


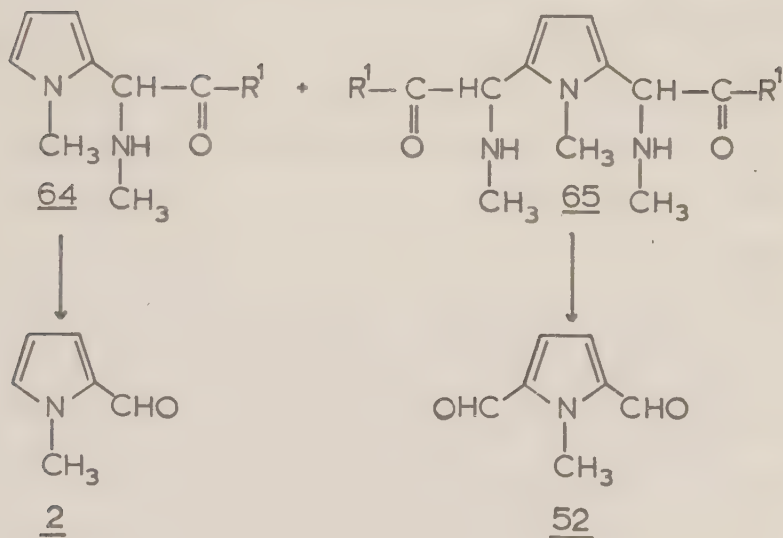
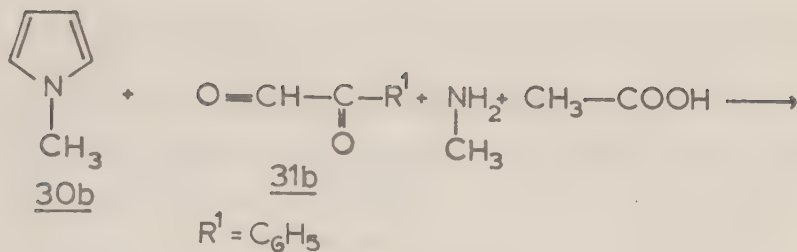
Abb.10: NMR-Spektrum von 63 in Deuterochloroform, TMS als innerer Standard.

Die NMR-Spektren von 4 (Abb. 8) und 63 (Abb. 10) haben große Ähnlichkeit, die sich vor allem in den δ -Werten der Ring-

protonendoublets, des Aldehydprotonsingulets und der N-Methylgruppensignale zeigt. Ich nehme daher an, daß sich die Aldehydgruppe in 63 ebenso wie in 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4) in α -Stellung befindet. Wie man außerdem bei den Formylierungen von Pyrrol und 1-Methylpyrrol beobachten konnte, wird bevorzugt die freie α -Stellung angegriffen.

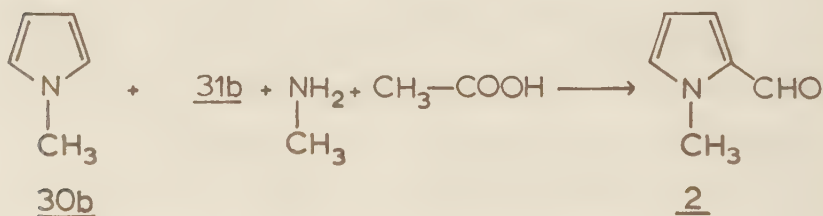
Obwohl die Substituenten in 26 und 62 keine wesentliche desaktivierende Wirkung durch Elektronenzug ausüben, wird nur eine Ringposition angegriffen. Es ist erstaunlich, daß der Uebergang von einer Methylgruppe zu einer Dimethylaminomethyl- bzw. Hydroxymethylgruppe schon zu einer derartigen sterischen Behinderung führt.

Bei der Reaktion von Pyrrolen mit Phenylglyoxal entstehen zunächst durch Angriff des positiv polarisierten Aldehyd-Kohlenstoffatoms an den Ring und durch darauffolgende Abspaltung eines Protons die schon genannten Zwischenverbindungen. Es wäre nun denkbar, daß dieser Primärschritt noch leichter verlaufen könnte, wenn man die Umsetzung nach Art einer Mannich-Reaktion durchführen würde. Verwendet man dabei ein primäres Amin, so sind Verbindungen der Struktur 64 und 65 zu erwarten, die mit Perjodat zu den entsprechenden Aldehyden oxidierbar sein sollten. Ein Vorteil dieser Methode könnte sein, daß der erste Reaktionsschritt unter besonders schonenden Bedingungen abläuft.



Aequimolare Mengen von 1-Methylpyrrol(30b), Phenylglyoxal(31b) und Methylammoniumacetat wurden durch siebenstündiges Rühren bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Das entstandene braungefärbte Reaktionsgemisch oxidierte ich anschließend mit Natriumperjodat. Die dabei gebildeten Oxidationsprodukte

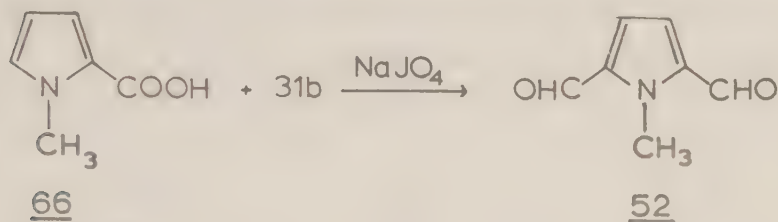
wurden durch Ausschütteln mit Methylenchlorid aus der wäßrigen Reaktionslösung abgetrennt und einer gaschromatographischen Analyse unterworfen. Das Gaschromatogramm zeigte viele Peaks. Durch Dazuspritzen von 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) und durch die dabei zu beobachtende Vergrößerung eines Peaks konnte eine Verbindung des komplexen Gemisches als 2 identifiziert werden. 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd konnte ich bei dieser Umsetzung nicht finden, auch dann nicht, als ich Phenylglyoxal/Methylammoniumacetat im Überschuß einsetzte.



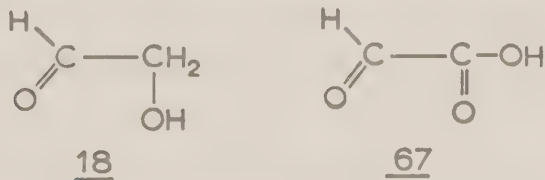
Wie aus dem Gaschromatogramm und Dünnschichtchromatogramm zu ersehen war, entstanden bei diesen Versuchen sehr viele Nebenprodukte, was eigentlich durch die schonenden Bedingungen der Mannich-Reaktion verhindert werden sollte. Daher habe ich die Umsetzungen auch nicht weiter verfolgt.

Es war von Interesse, ob sich auch Pyrrolcarbonsäuren mit Phenylglyoxal/Perjodat umsetzen lassen würden. Bei zweistündigem Erhitzen von einem Mol 1-Methylpyrrol-2-carbonsäure(66) mit zweifacher Menge Phenylglyoxal(31b) in Benzol trat keine Umsetzung ein. Hier reicht die schwache desaktivierende Wirkung der Carboxylgruppe schon aus die gewünschte elektrophile Substitution am Heteroaromaten zu verhindern. Bei höherer Umsetzungstemperatur

trat die erwartete Decarboxylierung ein und ich erhielt 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52). Es kann aber auch sein, daß erst durch Angriff von Phenylglyoxal die Carboxylgruppe verdrängt wurde.



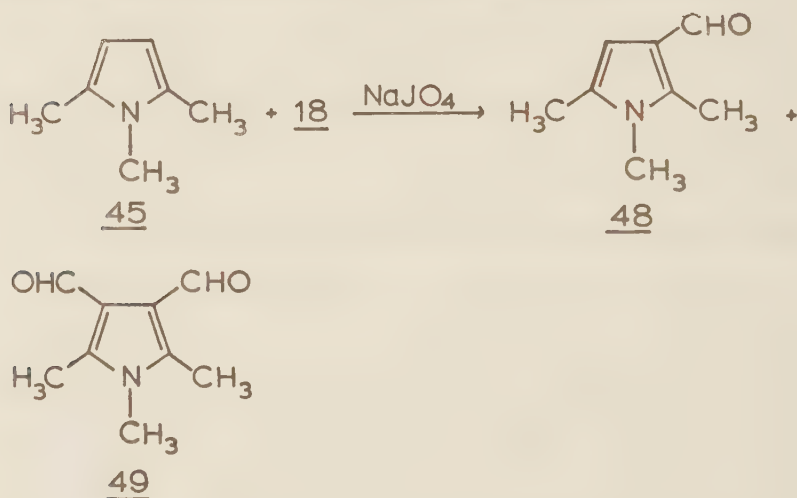
Es gibt neben Glyoxal und Phenylglyoxal eine Reihe weiterer Verbindungen, die ihrer Struktur nach für ähnliche Formylierungsreaktionen geeignet sein könnten. Es müssen nicht nur α -Dicarbonylverbindungen sein, möglicherweise lassen sich auch mit Hydroxyaldehyden oder Glyoxylsäure und Perjodat Formylierungsreaktionen durchführen. Die einfachsten Vertreter dieser Gruppe sind der Glykolaldehyd(18) und die Glyoxylsäure(67). Glykolaldehyd kann allerdings leicht mit sich selbst kondensieren; die Glyoxylsäure hat den Nachteil, daß sie sich durch Perjodat schwerer oxidieren läßt.



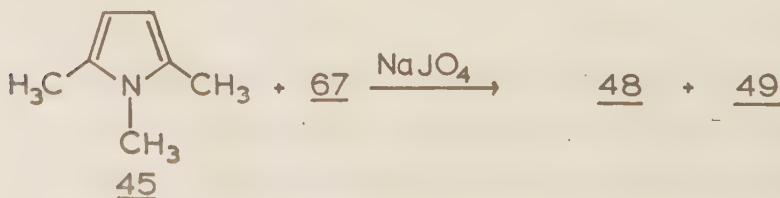
Um die Möglichkeiten zur Verwendung dieser Substanzen zu prüfen, setzte ich 1.2.5-Trimethylpyrrol(45) als Pyrrolkomponente ein. Trimethylpyrrol hat den Vorteil, daß der Nachweis und die Isolierung der entsprechenden Carbaldehyd=

derivate besonders einfach durchzuführen sind.

Die Ergebnisse zeigen, daß man auch Glykolaldehyd und Glyoxylsäure als Carbonylkomponenten einsetzen kann. Durch Umsetzung von einem Mol 1.2.5-Trimethylpyrrol mit der zweifachen Menge Glykolaldehyd(18) und anschließende Perjodat-oxidation konnte der Dicarbaldehyd 49 in 10 proz., der Monocarbaldehyd 48 in 7 proz. Ausbeute erhalten werden.

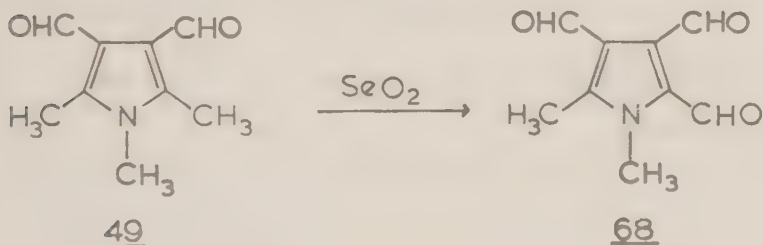


Nach Erhitzen von einem Mol 1.2.5-Trimethylpyrrol(45) mit der doppelten Menge Glyoxylsäure(67) und Oxidation mit Natriumperjodat fielen der Dicarbaldehyd 49 in 8 proz., der Monocarbaldehyd 48 in 2 proz. Ausbeute an.



Die zuletzt genannten Verfahren bringen also keine Vorteile; sie bleiben hinsichtlich der Ausbeute beträchtlich hinter den Ergebnissen der Umsetzung mit Phenylglyoxal zurück.

Im Selendioxid besitzt man ein spezifisches Reagens um aktivierte Methylen- bzw. Methylgruppen zu Keto- bzw. Aldehydgruppen oxidieren zu können²⁶⁾. Im 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49) werden die beiden C-ständigen Methylgruppen durch die benachbarten Formylgruppen aktiviert. Tatsächlich gelang es durch Oxidation mit einem Ueberschuß an Selendioxid eine Methylgruppe in eine Formylgruppe überzuführen.



Das NMR-Spektrum von 1.5-Dimethyl-2.3.4-pyrroiltricarbaldehyd(68) ist für die Struktur eindeutig. Die Substanz zeigt in dem für Aldehydprotonen charakteristischen Bereich drei Singulettts bei δ 10.33, 10.37 und 10.69ppm. Weitere Singulettts findet man jeweils für die N-Methylgruppe bei δ 4.00ppm und die C-Methylgruppe bei δ 2.66ppm.

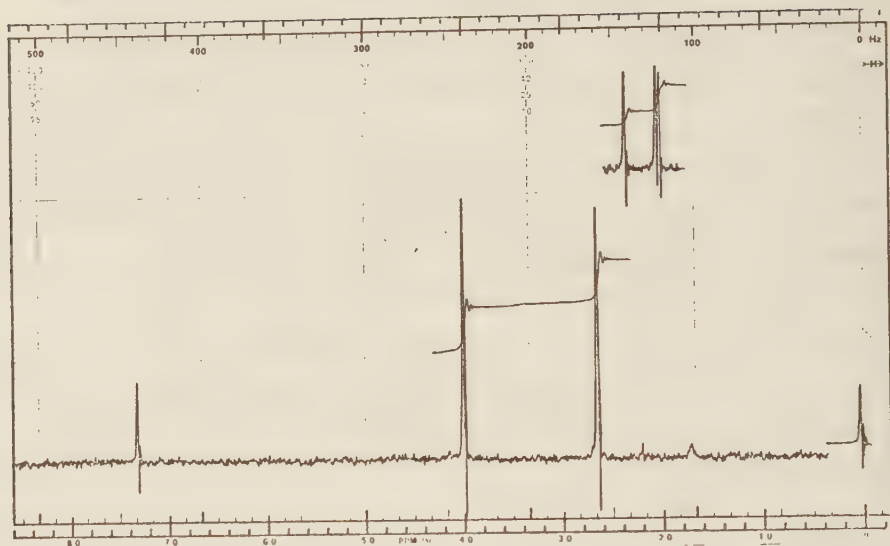


Abb.11: NMR-Spektrum von 68 in Deuteriochloroform, TMS als innerer Standard.

Eine Tetracarbaldehydverbindung konnte ich allerdings nicht isolieren, auch dann nicht, als ich die Reaktionszeit verlängerte bzw. die Oxidation unter Säurekatalyse durchführte. Das ist erstaunlich, da die verbleibende C-Methylgruppe in 68 nunmehr von zwei Aldehydgruppen aktiviert wird. Pyrrolcarbaldehyde sind durch Selendioxid-Oxidation bisher noch nicht hergestellt worden.

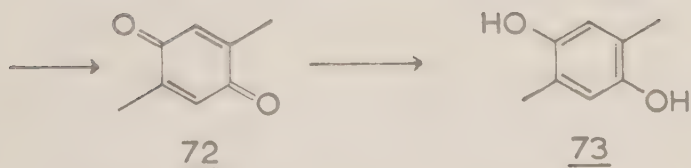
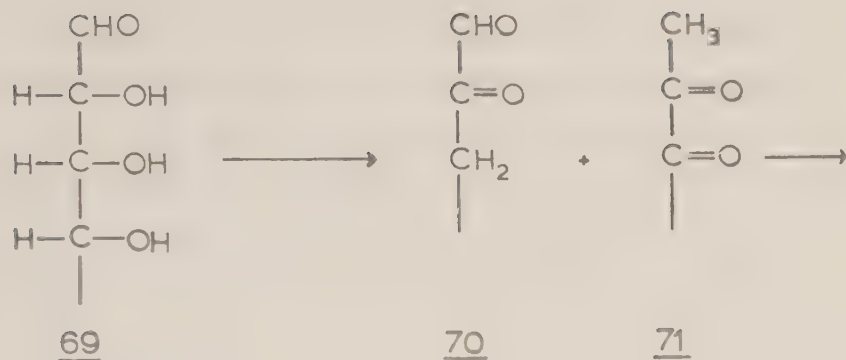
Auf Grund dieses Ergebnisses war zu erwarten, daß sich auch 1.5-Dimethyl-2.4-pyrroldicarbaldehyd(54) in das entsprechende Tricarbaldehydderivat überführen lassen würde. Trotz mehrfacher Versuche unter jeweils veränderten Bedingungen war es mir jedoch nicht möglich, die C-Methyl-

gruppe zu oxidieren. Bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze konnte ich jeweils nur die Ausgangsverbindung zurückgewinnen. Es muß noch eingehend geprüft werden, in welchen Fällen die Selendioxid-Oxidation zur Synthese von Pyrrolcarbaldehyden geeignet ist.

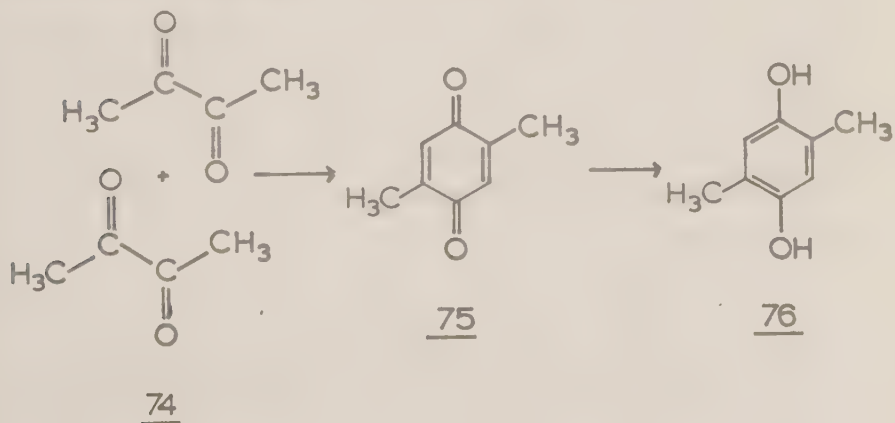
Pyrroltricarbaldehyde wurde bisher noch nicht dargestellt, wenn man von den vorher erwähnten, von U.Krönig durchgeführten Perjodatoxidationen bestimmter Zuckerbräunungsprodukte absieht.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist über die Strukturen der höhermolekularen nicht- bzw. schwerflüchtigen Verbindungen, die bei Maillard-Reaktionen gebildet werden und die man allgemein als Melanoidine bezeichnet, sehr wenig bekannt. Meist besitzen diese Substanzen eine Vielzahl von Hydroxyl- und Carbonylgruppen, die die sehr hohe Polarität solcher Verbindungen verursachen. Eine dünnschicht- oder gaschromatographische Auftrennung ist daher sehr schwierig, in vielen Fällen mit den bisher angewandten Techniken sogar unmöglich. Ich habe versucht solche hochmolekularen, stark polaren Verbindungen durch Pyrolyse in unpolare flüchtige Bruchstücke zu spalten, um dadurch Einblick in die Struktur zu erhalten.

Durch Modellreaktionen mit bekannten Ausgangssubstanzen versuchte ich zunächst Gesetzmäßigkeiten über die thermische Spaltung zu erkennen. Ich führte an einfachen Phenolen Pyrolysereaktionen durch. Phenole wurden deshalb als Modellsubstanzen eingesetzt, da diese Verbindungen auch in Zuckerbräunungsgemischen aufgefunden wurden. Zucker und Zuckerbruchstücke können zu Aromaten bzw. Heteroaromaten mit sauerstoffhaltigen Gruppen cyclisieren. Wie schon erwähnt, lassen sich Zucker mit Aminen unter anderem zu Amadori-Produkten und weiter zu Desoxyosonen $\underline{70}$ und $\underline{71}$ umsetzen. Diese Desoxyosone könnten dann unter Ringschluß zu Chinon-Derivaten $\underline{72}$ reagieren. Da bei den Maillard-Reaktionen auch reduzierende Substanzen entstehen, wäre eine Reduktion der Chinonderivate $\underline{72}$ zu Hydrochinonverbindungen $\underline{73}$ möglich.



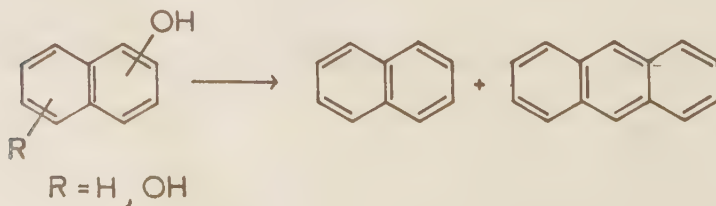
Nach demselben Mechanismus reagiert auch Butandion-2.3(74) eine Verbindung, die man beim Zuckerabbau findet zu 2.5-Dimethylhydrochinon(76).



Ich habe Pyrolysereaktionen im Vakuum und auf Aluminiumoxid als Träger vorgenommen. Die Umsetzungen im Vakuum haben den Vorteil, daß die durch Crackprozesse entstehenden Produkte aus dem Reaktionsgemisch leicht abdestillieren können und somit einer weiteren Reaktion entzogen werden. Aluminiumoxid soll eine gleichmäßige Verteilung der phenolischen Verbindung über eine große Oberfläche bewirken und damit intermolekulare Reaktionen zurückdrängen.

Bei der Thermolyse wurde folgende Technik angewendet: Das Phenol wird in wasserfreiem Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man portionsweise unter kräftigem Rühren neutrales Aluminiumoxid hinzu. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum. Das auf diese Weise mit dem Phenol beladene Aluminiumoxid wird in einer Retorte bei 0.1 Torr langsam bis auf 700°C erhitzt und die übergehenden Anteile analysiert.

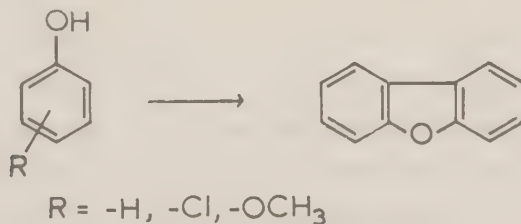
Naphthol-1 und Naphthol-2 ergaben bei einer derartigen Pyrolyse als Hauptprodukte Naphthalin und Anthracen. Das in 19 proz. Ausbeute anfallende Naphthalin sublimierte bei ca. 350°C aus dem Reaktionsgemisch; Anthracen, das in 8 proz. Ausbeute anfiel, ging bei einer Temperatur von 500° - 550°C über. In diesem Temperaturbereich destillierten in geringer Menge noch andere Nebenprodukte über, deren Strukturen nicht aufgeklärt wurden.



Die gleichen Hauptverbindungen fielen auch bei der Thermolyse von 1.7-Dihydroxynaphthalin an. Naphthalin wurde so in 10 proz. Ausbeute erhalten, Anthracen in 3 proz. Ausbeute. Auch hier entstanden nur in geringer Menge Nebenprodukte. Die Pyrolyse von o-Phenylphenol verlief so, wie man es auf Grund der bisherigen Ergebnisse erwarten konnte. Bei ca. 550°C sublimierte das dehydroxylierte Produkt in 10 proz. Ausbeute über. Auch bei dieser Reaktion entstanden nur wenig Nebenprodukte.

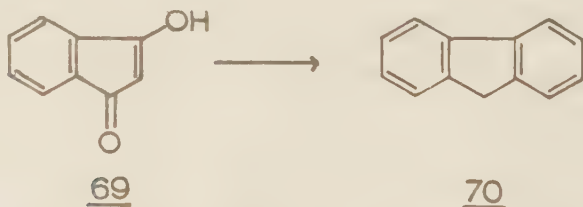


Aehnliche Ergebnisse sollte man auch bei der Thermolyse von Phenol erwarten. Doch anstelle des sauerstofffreien Grundkörpers bildete sich Dibenzofuran als Hauptprodukt (17 proz. Ausbeute).



Aehnlich verhielten sich p-Chlorphenol und m-Methoxyphenol; in beiden Fällen wurde unsubstituiertes Dibenzofuran gebildet (10 proz. bzw. 6 proz. Ausbeute an Dibenzofuran). Auch bei diesen Pyrolysereaktionen konnten weder Benzol noch Chlorbenzol oder Methoxybenzol gaschromatographisch nachgewiesen werden. Dibenzofuran wurde schon früher bei thermischen

Spaltreaktionen phenolischer Verbindungen aufgefunden. So konnten R.Cypres und B.Bettens²⁷⁾ nach den bei Atmosphärendruck und bei einer Temperatur zwischen 665° und 865°C durchgeführten Pyrolysen von Phenol, o- und m-Kresol neben anderen Verbindungen auch Dibenzofuran identifizieren. Ein unerwarteter Reaktionsverlauf war bei der thermischen Zersetzung von Indandion-1.3(69) zu beobachten. Bei ca. 700°C sublimierten farblose Kristalle, die als Fluoren(70) identifiziert wurden (Ausbeute an Fluoren: 9 Prozent). Bei dieser Temperatur destillierte noch ein gelbes Öl über, das wie ein Dünnschichtchromatogramm zeigte aus einem komplexen Substanzgemisch bestand. Eine Trennung dieser Verbindungen durch FSC erwies sich als schwierig.



Wie Naphthol und o-Phenylphenol verhielt sich auch Anthron, das bei der Pyrolyse zu einem beträchtlichen Anteil (15 proz. Ausbeute) in Anthracen umgewandelt wurde.



Zusammenfassend kann man sagen, daß durch diese auf Aluminiumoxid durchgeführten Pyrolysereaktionen im Prinzip die Entfernung von Hydroxylgruppen möglich ist. Es finden auch

Abspaltungen anderer funktioneller Gruppen statt. Da neben den Hauptprodukten zum Teil auch viele Nebenverbindungen entstehen, deren Abtrennung und Identifizierung sehr schwierig sind, ist diese Methode zur Strukturermittlung wenig erfolgversprechend.

W.Vetter, G.Schill und C.Zürcher²⁸⁾ führten ähnliche Versuche durch. Sie unterwarfen langkettige Acetoxy-alkylbenzole und Hydroxy-alkylbenzole einer Thermolyse bei 340-350°C. In vermutlich radikalisch ablaufenden Reaktionen wurden die Acetoxy- bzw. Hydroxygruppen und/oder Alkylreste durch Wasserstoff ersetzt. Die Thermolyse von Dialkylhydroxybenzolen ergab zusätzlich Trialkylhydroxybenzole, die durch Uebertragung von Alkyl-Radikalen entstanden sind.

Es ist schwer einen Mechanismus für die Thermolysen auf Aluminiumoxid zu formulieren. Die hohen Temperaturen legen es nahe radikalische Mechanismen in Erwägung zu ziehen.

Die pyrolytische Umwandlung von Naphthol auf Aluminiumoxid zu Naphthalin stellt eine Reduktion dar. Man muß daher annehmen, daß gleichzeitig ein Teil des Naphthalins oxidiert worden ist. Um die Ausbeute an Naphthalin zu erhöhen und damit die Umwandlung des Phenols eindeutiger in eine Richtung zu lenken, habe ich Lithiumaluminiumhydrid bei der Thermolyse zugesetzt.

Lithiumaluminiumhydrid ist ein stark wirksames Reduktionsmittel, das viele funktionelle Gruppen reduziert, Doppel- und Dreifachbindungen zwischen Kohlenstoffatomen dagegen nur in bestimmten Fällen angreift²⁹⁾. Aldehyde, Ketone und auch Carbonsäuren lassen sich bis zur Carbinolstufe reduzieren.

Diese Umsetzungen werden meist in siedendem Tetrahydrofuran oder Aether mit einem geringen Ueberschuß an Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt.

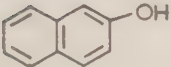
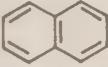
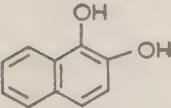
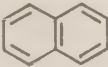
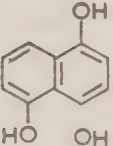
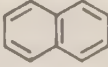
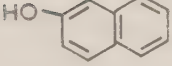
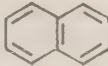
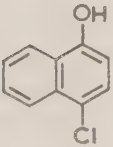
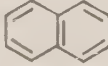
Reduktionen bis zum Kohlenwasserstoff sind bei Umsetzungen mit Lithiumaluminiumhydrid nur in seltenen Fällen beobachtet worden. So konnten L.H.Conover und D.S.Tarbell³⁰⁾ einige aromatische Carbonsäuren, Carbonylverbindungen und Alkohole, die eine Aminogruppe in ortho- oder para-Stellung enthalten zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen reduzieren. Die Reaktionszeiten waren außergewöhnlich lang; um z.B. o-Aminobenzylalkohol in o-Toluidin überzuführen waren eine Temperatur von 90°C und eine Reaktionszeit von sechs Tagen notwendig.

Die von mir durchgeführten Reduktionsreaktionen an Phenolen und anderen sauerstoffhaltigen Aromaten und Heteroaromaten wurden bei höheren Temperaturen vorgenommen. Dazu wurde zunächst jeweils die zu reduzierende Verbindung in wasserfreiem Tetrahydrofuran oder Aether gelöst und mit einer zehnfachen molaren Menge Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Die Lösung rührte man bei Raumtemperatur und verdampfte anschließend größtenteils das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde dann bei 0,1 Torr langsam bis auf ca. 350°C erhitzt. Die Reaktionsprodukte gingen hauptsächlich bei 150 - 200°C über.

Die Umsetzung von Naphthol-1 mit einem Ueberschuß an Lithiumaluminiumhydrid brachte eine bedeutend bessere Ausbeute an Naphthalin als die Thermolyse von Naphthol auf Aluminiumoxid. Die sauerstofffreie Verbindung fällt hier

schmelzpunktsrein an. Nebenprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

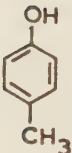
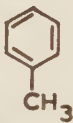
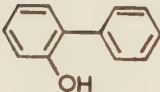
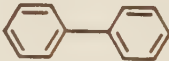
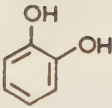
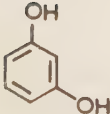
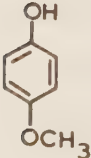
Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse weiterer Umsetzungen von Naphtholderivaten mit LiAlH_4 :

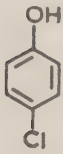
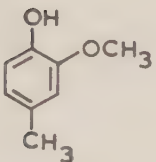
Edukt		Produkt	Ausbeute%
	$\longrightarrow$		43
	$\longrightarrow$		40
	$\longrightarrow$		32
	$\longrightarrow$		35
	$\longrightarrow$		40

Auch bei zwei Hydroxylgruppen am Kern entsteht Naphthalin. Ebenso wie die Hydroxylfunktion läßt sich ein Chloratom abspalten. Bei diesen Umsetzungen konnten keine Nebenprodukte nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zur Pyrolyse des Phenols entsteht bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid nicht Dibenzofuran,

sondern überwiegend Benzol (Ausbeute: 26 Prozent). Als Nebenprodukt konnte Diphenyl isoliert werden. Bei der Reduktion von p-Kresol entsteht Ditolyl als Nebenprodukt. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Umsetzungen von weiteren Phenolen mit LiAlH_4 :

Edukt		Produkt	Ausbeute%
	$\longrightarrow$		31
	$\longrightarrow$		25
	$\longrightarrow$		17
	$\longrightarrow$		18
	$\longrightarrow$		15
	$\longrightarrow$		23

Edukt		Produkt	Ausbeute %
	$\longrightarrow$		22
	$\longrightarrow$		15

Wie man auf Grund der Ergebnisse in Tabelle 1 erwarten konnte, lassen sich auch Dihydroxybenzole zum aromatischen Grundkörper reduzieren. Erstaunlich ist jedoch die Substitution der Methoxygruppe durch Wasserstoff bei den Umsetzungen von *m*-Methoxyphenol bzw. 2-Methoxy-4-methylphenol mit Lithiumaluminiumhydrid.

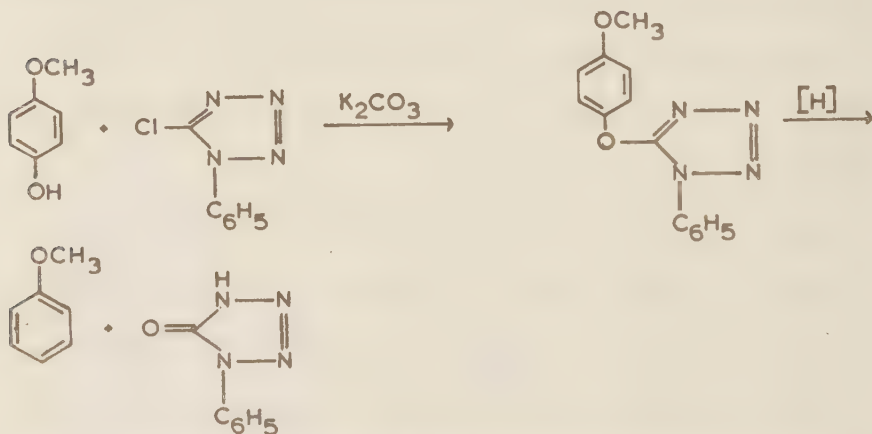
Für die Entfernung phenolischer Hydroxylgruppen gibt es nur wenige Methoden, die im wesentlichen darauf beruhen, die Phenole in solche Derivate zu verwandeln, deren O-Aryl-Bindung entweder hydrogenolytisch oder reduktiv mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak gespalten werden kann. So haben F.J.Sowa und Mitarbeiter³¹⁾ Phenole zu Diaryläthern umgesetzt und diese mit Alkalimetall in flüssigem Ammoniak gespalten.



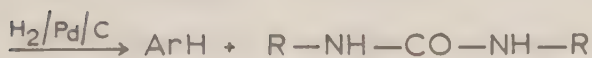
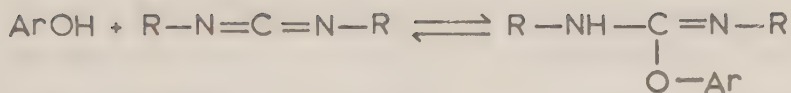
Häufiger wird das von G.W.Kenner und N.R.Williams³²⁾ entwickelte Aryl-diäthyl-phosphat-Verfahren angewendet.



Weitere brauchbare Methoden sind die hydrogenolytische Spaltung von Aryltosylaten mit Raney-Nickel³³⁾ und die Spaltung von Aryl-tetrazolyläthern³⁴⁾.



Kürzlich wurde ein neues von E.Vowinkel und Ch.Wolff³⁵⁾ entwickeltes Verfahren publiziert. Hier werden Phenole zunächst an Carbodiimide addiert und die dabei gebildeten O-Arylisoharnstoffe anschließend bei Raumtemperatur hydrogenolytisch in die Kohlenwasserstoffe und disubstituierten Harnstoffe gespalten.



Es muß noch im einzelnen geprüft werden inwieweit die hier entwickelte Methode der Reduktion durch Lithiumaluminiumhydrid-Destillation Vorteile gegenüber der schon lange bekannten Zinkstaub-Destillation besitzt. Nach den bisherigen Ergebnissen ist es wahrscheinlich, daß die Lithiumaluminiumhydrid-Destillation in geringerem Umfang zu Gerüstumlagerungen und Bindungsspaltungen führt. Dies ist verständlich, da die Zinkstaub-Destillation unter noch drastischeren Bedingungen durchgeführt wird.

Im allgemeinen lassen sich Carbonylgruppen durch Lithiumaluminiumhydrid nur bis zur Alkoholstufe reduzieren. Durch die hier angewandte Destillation mit Lithiumaluminiumhydrid ist es möglich Reduktionen auch bis zum entsprechenden Kohlenwasserstoff durchzuführen.

So fand bei der Umsetzung von Acetylnaphthol neben der zu erwartenden Substitution der Hydroxylgruppe durch Wasserstoff auch eine Reduktion der Acetylgruppe zur Äthylgruppe statt. Dabei entstand noch in geringer Menge das Vinylderivat.

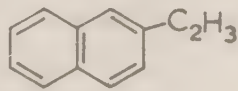
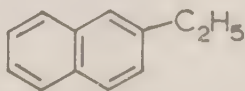
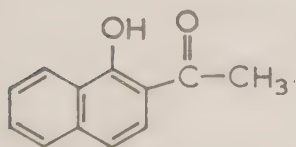
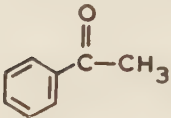
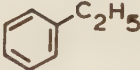
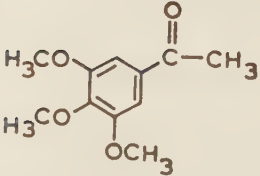
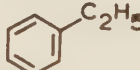
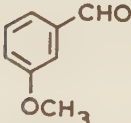
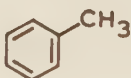
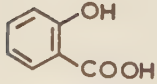
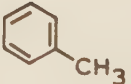
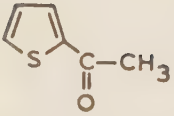
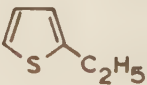
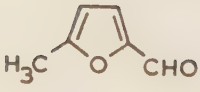
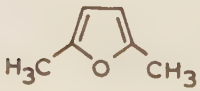
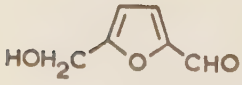
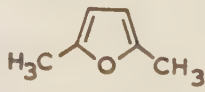
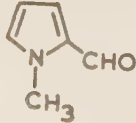
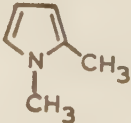


Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse weiterer Reduktionen von Carbonylverbindungen:

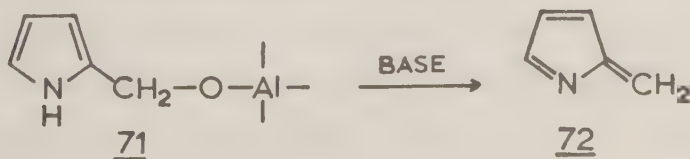
Edukt	Produkt	Ausbeute%
		15
		20
		19
		29
		15
		30
		29
		42

Bei Reduktionen von Alkyl-aryl-ketonen werden meistens die Clemmensen- oder die Wolff-Kishner-Reaktion angewendet.

R.F.Nystrom und C.R.A.Berger³⁶⁾ führten Reduktionen von Diaryl- und Akyl-aryl-ketonen mit Gemischen aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid durch.

Schon früher haben A.Treibs und H.Derra-Scherer³⁷⁾ Pyrrole mit verschiedenen funktionellen Gruppen durch Lithiumaluminiumhydrid in Alkylpyrrole umgewandelt. Bei diesen Versuchen wurden aber nur N-unsubstituierte Pyrrole eingesetzt.

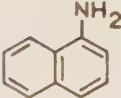
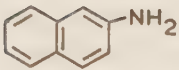
Ähnliche Umsetzungen wurden auch von R.L.Hinman und S.Theodoropulos³⁸⁾ durchgeführt. Versuche auch N-alkylsubstituierte Pyrrolderivate in die entsprechenden Alkylpyrrole überzuführen, scheiterten allerdings. Bei der Reduktion von 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd bzw. 1-Methylpyrrol-2-carbonsäure gelangten sie nur bis zur Carbinolstufe. Diesen erstaunlichen Einfluß einer N-Alkylgruppe auf die Reduzierbarkeit der Carbonyl- bzw. Acylgruppe versuchten sie folgendermaßen zu erklären: Sie nahmen an, daß sich aus den N-unsubstituierten Pyrrolcarbaldehyd durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid zunächst das entsprechende Alkoholat 71 bildet, das sich dann in einem zweiten Reaktionsschritt durch Einwirkung der Base zu Pyrromethen(72) umsetzt. An die exocyclische Methylengruppe sollte dann ein Hydrid-Ion addiert werden. Bei Anwesenheit einer N-Alkylgruppe wäre aber der zweite Reaktionsschritt nicht möglich.



Durch Destillation mit Lithiumaluminiumhydrid konnte ich dagegen 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd in befriedigender Ausbeute zu 1.2-Dimethylpyrrol reduzieren.

Ich habe auch einige aromatische Amine in die Untersuchungen einbezogen. In gleicher Weise wie bei den Phenolen eine Dehydroxylierung eintritt, findet hier eine Abspaltung der Aminogruppe statt.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Umsetzungen von aromatischen Aminen mit LiAlH_4 :

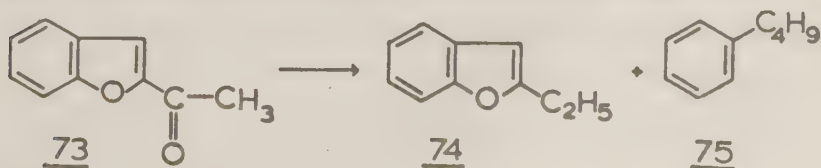
Edukt		Produkt	Ausbeute%
	$\longrightarrow$		17
	$\longrightarrow$		25
	$\longrightarrow$		28

Die experimentellen Ergebnisse lassen noch keine eindeutigen Aussagen über den Mechanismus zu. Das Versuchsmaterial erlaubt es aber einige allgemeine Regeln aufzustellen. Einfache Phenole werden zu aromatischen Kohlenwasserstoffen reduziert. Aus Verbindungen mit zwei Hydroxylgruppen am aromatischen Kern erhält man die sauerstofffreien Grundkörper. Am Benzol-

kern befindliche Methoxygruppen und Chloratome werden ebenfalls durch Wasserstoff ersetzt. Befinden sich Aldehyd-, Keto- oder Carboxylgruppen am Aromaten so erhält man die entsprechenden Kohlenwasserstoffe. Auch einfache aromatische Amine lassen sich zu aromatischen Kohlenwasserstoffen reduzieren.

Das ursprüngliche Ziel der Untersuchung war hochmolekulare, stark polare Substanzen in unpolare überzuführen und damit eine Strukturaufklärung zu erreichen. Nach den aufgezeigten Ergebnissen ist als Methode hierfür die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid besser geeignet als die Pyrolysereaktionen auf Aluminiumoxid.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei der Reduktion von Methoxy-benzaldehyd, 2-Methoxy-4-methyl-phenol und Trimethoxyacetophenon eine Aetherspaltung stattfindet, während bei der Umsetzung von 5-Methyl-2-furaldehyd die C-O-Bindung im Heterocyclus nicht angegriffen wird. Man könnte sich vorstellen, daß nach Reduktion der Formylgruppe das so gebildete 2.5-Dimethylfuran sofort aus dem Reaktionsgemisch destilliert und sich damit einer weiteren Reaktion entzieht. Bei der Lithiumaluminiumhydrid-Destillation von 2-Acetylbenzofuran(73) konnte man durch die GC-MS-Kombination neben Aethylbenzofuran(74) (Ausbeute: 25 Prozent) auch n-Butylbenzol(75) (Ausbeute: 3 Prozent) identifizieren. Hier fand in begrenztem Umfang eine Aufspaltung des Furanringes statt.



Die drei letzten in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen sind Substanzen, die neben anderen Pyrrolen und Furanen bei nichtenzymatischen Bräunungsreaktionen von Lebensmitteln oder bei Modellreaktionen von Kohlenhydraten mit Aminosäuren auftreten. Es ist anzunehmen, daß viele Furane und Pyrrole, wie sie bei derartigen Reaktionen gebildet werden, hydrophil bzw. schwerflüchtig sind und deshalb mit den bisherigen Methoden nicht isoliert werden konnten. Mit Hilfe der entwickelten Lithiumaluminiumhydrid-Destillation sollte es möglich sein auch schwererflüchtige Verbindungen, die verschiedene Sauerstofffunktionen in der Seitenkette besitzen, in einfache Alkylverbindungen überzuführen. Sie sind dann genügend flüchtig und können mit der empfindlichen GC-MS-Kombination nachgewiesen werden. Besonders vorteilhaft ist dabei, daß Fünfring-Heterocyclen überwiegend erhalten bleiben. Durch Verwendung von Lithiumaluminiumdeuterid könnte man feststellen aus welchen ursprünglichen funktionellen Gruppen die Alkylseitenketten der Aromaten bzw. Heteroaromaten entstanden sind.

G.R.Jurch und J.H.Tatum⁸⁾ haben eine Lösung von Glucose und Methylammoniumacetat in Wasser 3h auf 75°C erhitzt. Nach Extraktion des Reaktionsansatzes konnten sie mit Hilfe der GC-MS-Methode die in der folgenden Tabelle aufgeführten Produkte identifizieren:

Tabelle 5:

2.3-Dihydro-3.5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-on(76)

4-Hydroxy-2.3.5-hexantrion(77)

2-(2-Hydroxyacetyl)-1-methylpyrrol(3)

3.5-Dihydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on(78)

5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4)

2-Acetyl-1-methylpyrrol(5)

5-Methyl-2-furfurylacetat(79)

2.5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanon(80)

Propionsäure(81)

1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2)

5-Hydroxymethyl-2-furaldehyd(82)

Furfurylalkohol(83)

Um die Lithiumaluminiumhydrid-Destillation auf ihre Anwendbarkeit zu prüfen, unterwarf ich den von G.R.Jurch und J.H.Tatum isolierten Extrakt einer derartigen Reduktion. Dazu wurde zunächst in Methylenchlorid gelöst, mit Aluminiumoxid versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum wieder entfernt. Das auf diese Weise mit dem Extrakt beladene Aluminiumoxid wurde zu einer ätherischen Lithiumaluminiumhydrid-Lösung gegeben und kurze Zeit unter Rückfluß erhitzt. Danach zog ich den Aether größtenteils ab und erhitzte den Rückstand in einer Retorte bei 0,1 Torr langsam bis 280°C. Die Destillationsprodukte wurden einer GC-MS-Analyse unterworfen. Die Zugabe von Aluminiumoxid soll bewirken, daß der Extrakt gleichmäßig über eine große Oberfläche verteilt wird (in Aether ist der Extrakt schwer löslich) außerdem wird dadurch eine Verdünnung erreicht. Bei Abwesenheit von Aluminiumoxid kam es zu heftigen explosionsartigen Reaktionen.

Mit Hilfe des GC-MS-Systems konnte ich die unten aufgeführten Alkylpyrrole identifizieren. Offenbar sind diese Pyrrole durch Reduktion der Verbindungen 2, 3, 4 und 5 entstanden. Von U.Krönig³⁸⁾ wurde ein Acetyl-formyl-1-methylpyrrol(85) aus dem Glucose/Methylammoniumacetat - Bräunungsansatz isoliert. Anscheinend ist aus dieser Substanz das von mir nachgewiesene Aethyl-methyl-1-methylpyrrol(86) gebildet worden. Wie man erwarten konnte und wie das GC-Spektrum auch zeigt, entstanden noch andere Produkte, deren Strukturen ich aber nicht aufzuklären versuchte.

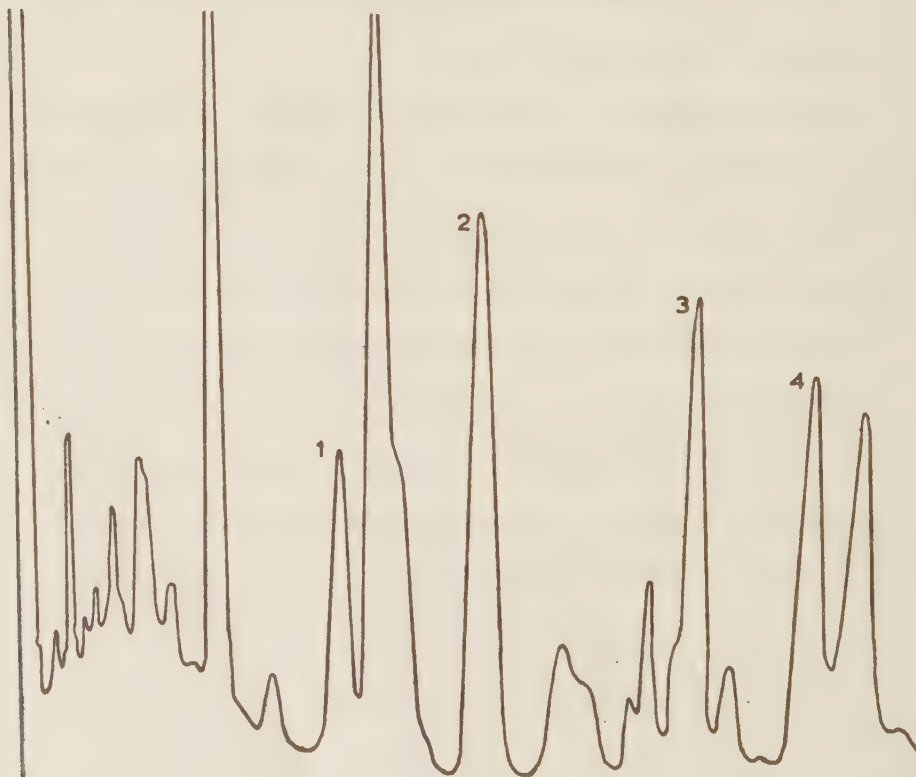
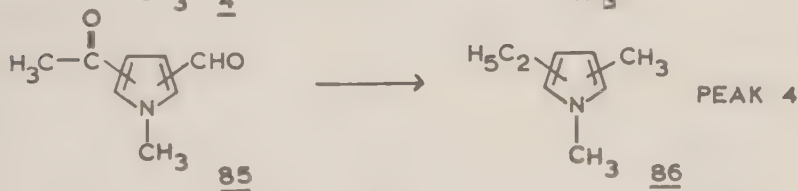
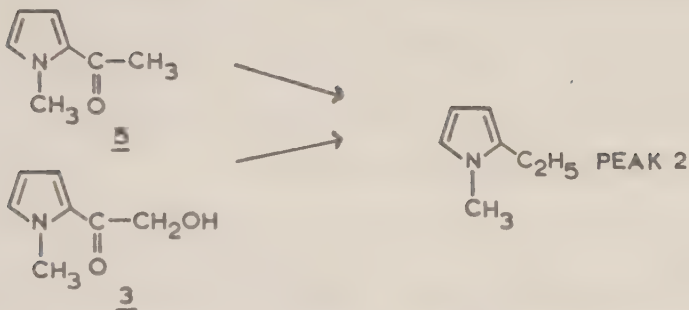
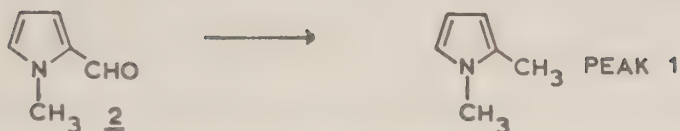


Abb.12: GC

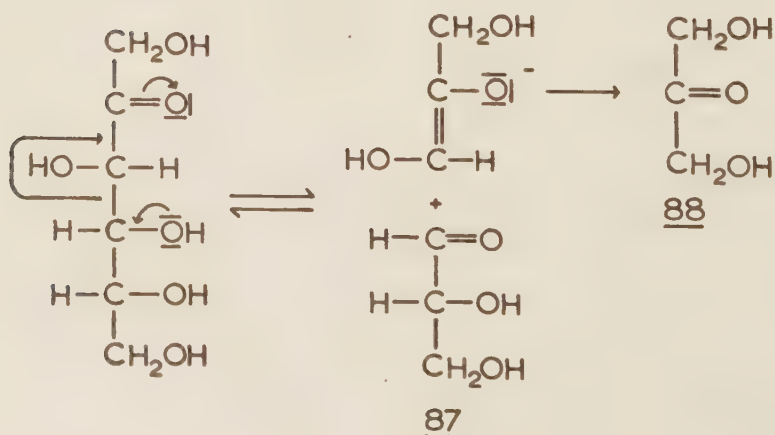


Die Ergebnisse zeigen, daß die Lithiumaluminiumhydrid-Destillation zur Strukturaufklärung geeignet ist.

Umsetzung von Glycerinaldehyd mit Methylammoniumacetat.

Glycerinaldehyd ist in Lebensmitteln häufig zu finden. An der Aromabildung in Nahrungsmitteln kann er beteiligt sein. So bekommt man bei der Umsetzung von Prolin mit Glycerinaldehyd in einem pH-Bereich von 4.0 - 8.5 charakteristisches Brotaroma; bei der Reaktion von Cystein oder Cystin mit Glycerinaldehyd erhält man Aromastoffe, die für Fleischarome typisch sein sollen. Der Glycerinaldehyd ist auch im Karamellaroma nachgewiesen worden.

Glycerinaldehyd ist ein wichtiges Abbauprodukt der Zucker. So konnte H. Leukesch⁴⁰⁾ bei der thermischen Zersetzung von Saccharose neben vielen anderen Abbauprodukten auch Glycerinaldehyd papierchromatographisch nachweisen. Besonders bei der Reaktion von Hexosen mit Alkalien bilden sich durch Retroaldolreaktion Glycerinaldehyd(87) und Dihydroxyaceton(88).



Neben Glycerinaldehyd entstehen beim Zuckerabbau unter neutralen, sauren sowie alkalischen Bedingungen auch noch andere C-3-Carbonylkörper. Ein weiteres sehr reaktives Umwandlungsprodukt ist Methylglyoxal(90). C.Enders⁴¹⁾ verglich das Melanoidinbildungsvermögen dieser Verbindungen mit dem der Zucker und stellte vor allem bei Glycerinaldehyd, Methylglyoxal und Butandion-2.3 fest, daß diese Substanzen weit reaktiver sind als die Zucker selbst. Diese C-3-Körper können bei der Bildung brauner Polymere eine wichtige Rolle spielen.

Die Verwendung von Glycerinaldehyd als Modellsubstanz erfolgt aus zwei Gründen. Erstens ist dieses Produkt, wie schon erwähnt eine wichtige Verbindung beim Zuckerabbau und zweitens kann man Glycerinaldehyd als einen der einfachsten Vertreter aus der Reihe der Zucker auffassen.

Glycerinaldehyd wurde mit äquimolaren Mengen Methylammoniumacetat in wäßrigem Medium zwei Stunden auf 75°C erhitzt. Nach kurzer Zeit färbt sich die Reaktionsmischung intensiv braun. Die dunkelbraune wäßrige Reaktionslösung wurde erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert und anschließend der vom Lösungsmittel befreite Extrakt im Vakuum bei 0.1 Torr bis 200°C destilliert. Die unmittelbar im absteigenden Teil der Retorte kondensierende Fraktion, die teils aus gelben Öl, teils aus rotbraunen Kristallen bestand, wurde untersucht.

Wegen der geringen Substanzmengen wurde die Trennung der Destillations- bzw. Sublimationsprodukte gaschromatographisch vorgenommen. Die Identifizierung erfolgt durch die Massen-

spektrometrie.

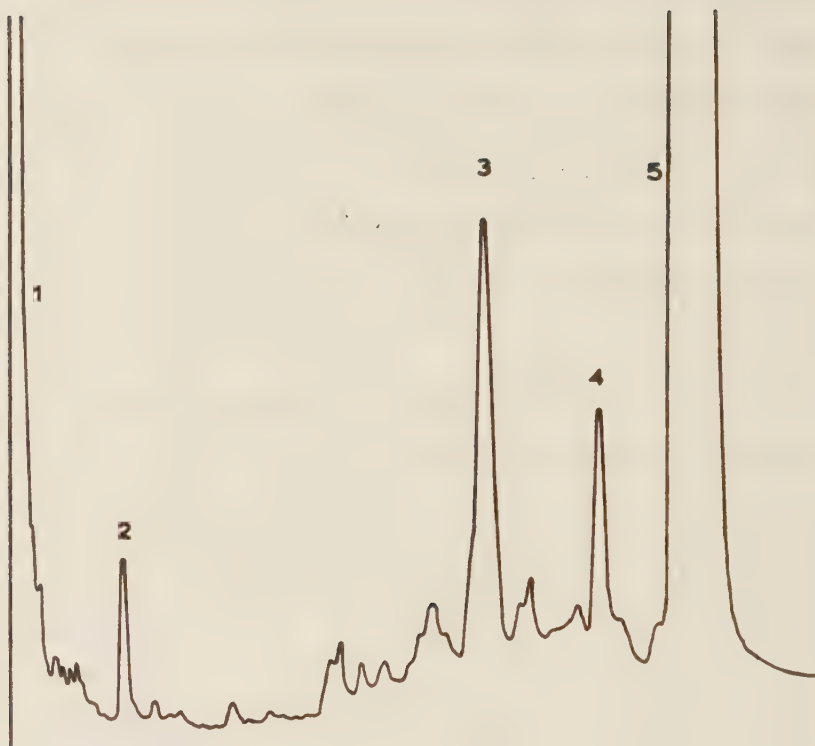


Abb.13: GC

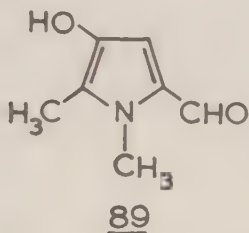
Die Fraktion setzte sich vor allem aus zwei Hauptkomponenten zusammen:

5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4) Peak 3 und
3-Hydroxy-1.5-dimethyl-2-pyrrolcarbaldehyd(89) Peak 4.

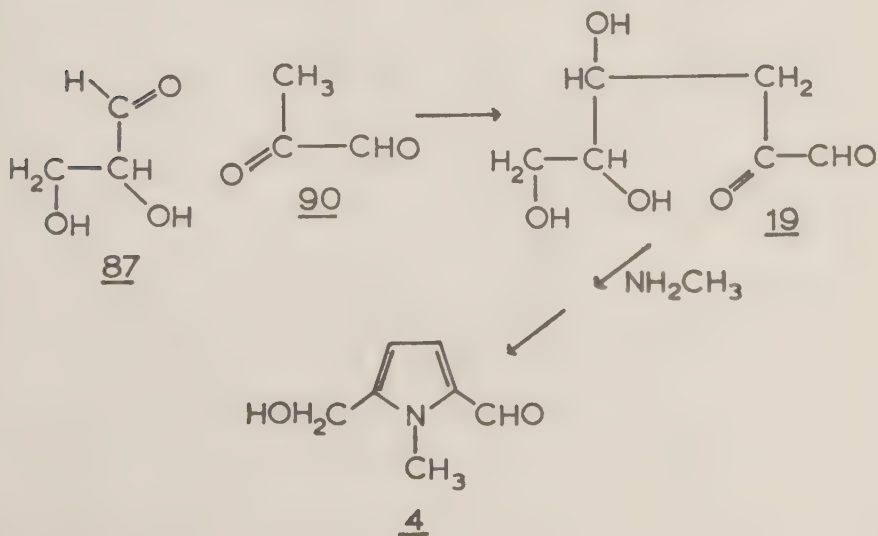
Peak 1 ist durch Lösungsmittel verursacht, Peak 2 zeigt Essigsäure an und Peak 5 wird durch Säulenmaterial hervorgerufen.

Die Identifizierung der Verbindung 4 erfolgt durch GC- und

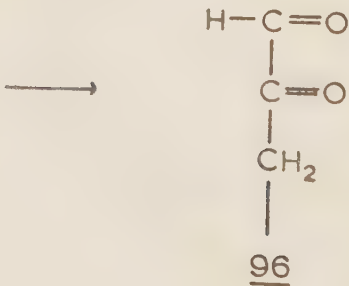
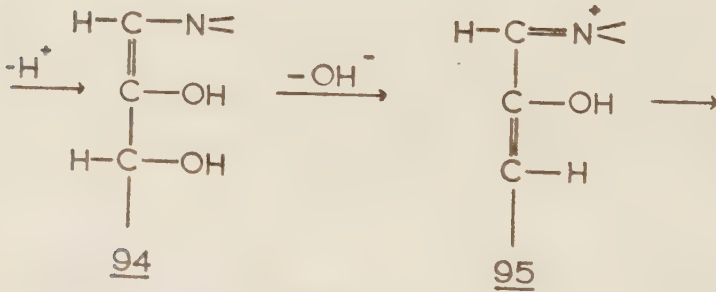
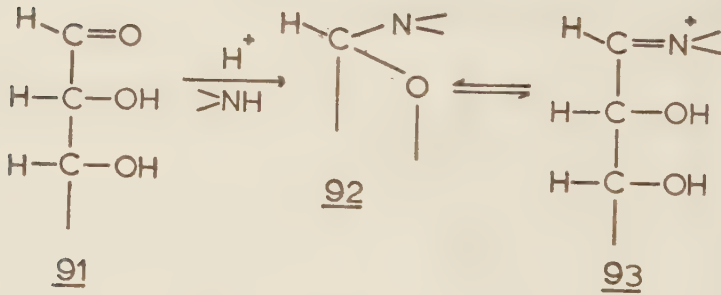
MS-Vergleich mit der von mir synthetisierten Substanz (siehe Seite 31). Dieses Reaktionsprodukt bildet sich nach Untersuchungen von G.R.Jurch und J.A.Tatum⁸⁾ auch aus D-Glucose und Methylammoniumacetat. Das Hydroxypyrrol 89 fanden Th.Wieland und Th.Severin⁴²⁾ bei der Umsetzung von Methylglyoxal mit Methylammoniumacetat.



Für die Bildung von 4 wäre folgender Weg vorstellbar. Durch Aldolreaktion von Glycerinaldehyd(87) mit Methylglyoxal(90) entstehen 3-Desoxy-glucoson(19). Der Einbau der Stickstoffkomponente in das Molekül erfolgt unter Ringschluß.

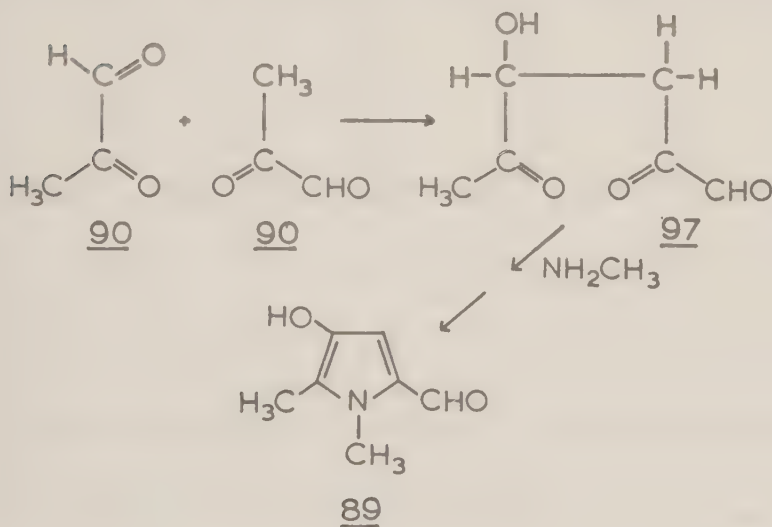


Methylglyoxal(90) ist ein bekanntes Umwandlungsprodukt des Glycerinaldehyds, die Bildung sollte der Ueberführung von Aldosen mit Aminen zu Osonen entsprechen. Die zunächst entstehenden Aldosylamine 92 tautomerisieren zu Aminoenolen 94.



Das Enol(94) kann als Enamin leicht eine Hydroxylgruppe am C-3-Atom abspalten unter Bildung des Enols(95). Durch Keto-Enol-Tautomerie und hydrolytische Aminabspaltung entsteht das 3-Desoxyoson 96.

Für die Bildung des Hydroxypyrrolderivats 89 aus Methylglyoxal(90) schlagen Th.Wieland und Th.Severin⁴²⁾ folgenden Mechanismus vor. Durch Aldol-Reaktion entsteht aus zwei Molekülen Methylglyoxal(90) die 1.4-Dicarbonylverbindung 97. Der Einbau des Amins erfolgt unter Ringschluß.



Auf Grund dieses plausiblen Reaktionsweges wurde angenommen, daß die Hydroxylgruppe der C-Methylgruppe benachbart ist. Ein weiterer Strukturbeweis wurde nicht gegeben. Ich habe versucht durch eine einfache Reaktion die Struktur zu bestätigen. Die Substanz 89 zeigt in D_2O das in Abb. 14

wiedergegebene NMR-Spektrum. Nach Zusatz von Natriumborhydrid treten charakteristische Veränderungen auf, die der Abb. 15 zu entnehmen sind. Das Reaktionsprodukt wurde nicht isoliert, offenbar verläuft die Reduktion jedoch rasch und einheitlich. Im NMR-Spektrum von 89 (Abb. 14) zeigt die C-Methylgruppe bei δ 2.19ppm ein Singulett. Die N-Methylgruppe erscheint als Singulett bei δ 3.76ppm, das Ringproton absorbiert bei δ 6.64ppm und das Signal bei δ 8.97ppm ist dem Aldehydproton zuzuordnen.

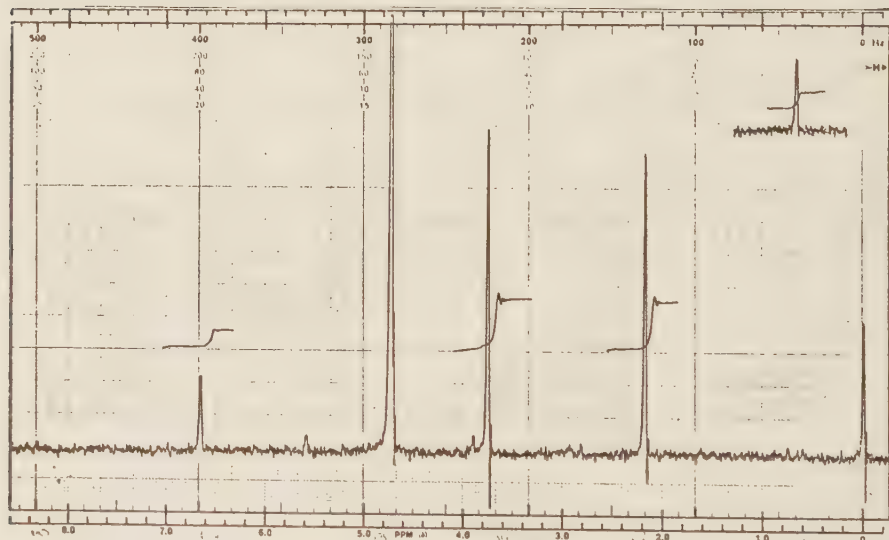


Abb.14: NMR-Spektrum von 89 in Deuteromethanol, TMS als innerer Standard.

Nach Reduktion lassen sich folgende Zuordnungen treffen. Im NMR-Spektrum (Abb. 15) tritt ein Aldehydprotonensignal nicht mehr auf, ein Beweis für die vollständige Reduktion der Formylgruppe. Die C-Methylgruppe erscheint als Singulett

bei δ 1.43ppm, die N-Methylgruppe bei δ 3.18ppm. Die entstandene Methylengruppe absorbiert bei δ 4.63ppm und das Ringproton ergibt ein Singulett bei δ 5.30ppm.

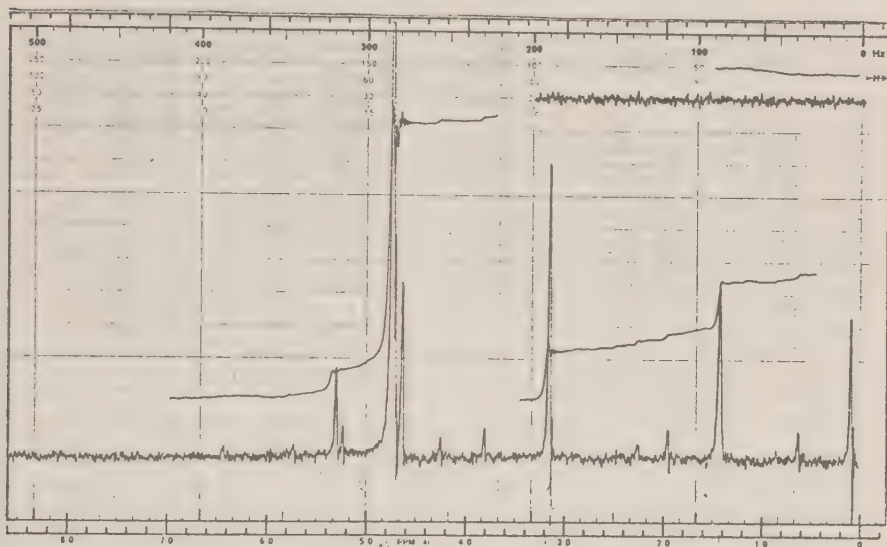


Abb.15: NMR-Spektrum von 3-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1,5-dimethylpyrrol in Deuteromethanol, TMS als innerer Standard. Auffallend ist die extreme diamagnetische Verschiebung des Ringprotonsignals zu höherem Feld hin (6.64ppm : 5.30ppm); eine so starke Verschiebung sollte aber nur dann eintreten, wenn das Ringproton sich vor der Umsetzung in α -Stellung zur Formylgruppe befand. Durch Reduktion der Formylgruppe entfällt der Elektronenzug und ebenfalls die starke Entschirmung am Ort des Ringprotons.

Zusammenfassung:

Nichtenzymatische Bräunungsvorgänge, die auf Umsetzungen von Zuckern mit Aminosäurekomponenten beruhen, werden nach ihrem Entdecker L.C.Maillard als "Maillard-Reaktion" bezeichnet. Bei diesen Reaktionen entstehen braune hochmolekulare nicht- oder schwerflüchtige Verbindungen sowie flüchtige Substanzen mit niederen bis mittleren Molekulargewichten. Durch oxidative Abbaureaktionen konnten zahlreiche Pyrrolpolycarbaldehyde mit verschiedenartigen weiteren Substituenten isoliert werden. Da diese Einzelverbindungen in den komplexen Reaktionsgemischen nur in geringer Konzentration vorlagen, konnten die Auftrennung und die Strukturzuordnung nur durch Kombination von Gas-Chromatographie und Massenspektrometrie erfolgen. Daher war es in vielen Fällen nicht möglich die Stellung der Substituenten eindeutig festzulegen. Um diese Produkte eindeutig identifizieren zu können, benötigte man eine einfache und schonende Methode zur Formylierung von Pyrrolderivaten. Viele dieser Derivate besitzen säurelabile Seitenketten und lassen sich deshalb mit den bekannten Formylierungsmethoden nicht zu Pyrrolcarbaldehyden umsetzen. Der von mir eingeschlagene Weg zur Formylpyrrol-Darstellung beruht auf folgender Überlegung: Pyrrolderivate sollten mit α -Dicarbonylverbindungen in annähernd neutraler Lösung zu α -Hydroxy-keto-Verbindungen bzw. zu Glykol-Derivaten reagieren können. Durch anschließende Umsetzung mit Natriummeta-perjodat würden dann unter relativ schonenden Bedingungen Pyrrolmono- und -dicarbaldehyde (evtl. auch Pyrroltri-

bzw. -tetracarbaldehyde) gebildet werden. Tatsächlich ließen sich durch diese Methode Pyrrolmono- und -dicarbaldehyde in guter Ausbeute darstellen. Pyrroltri- bzw. -tetracarbaldehyde konnte ich allerdings nicht auffinden. Durch Selendioxid-Oxidation von 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd gelang mir die Synthese von 1.5-Dimethyl-2.3.4-pyrroltricarbaldehyd.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war es, schwerflüchtige stark polare Substanzen in unpolare flüchtige Verbindungen oder Bruchstücke zu spalten, um dadurch Einblick in die Struktur zu erhalten. Durch Pyrolysereaktionen von einfachen Phenolen auf Aluminiumoxid versuchte ich zunächst Gesetzmäßigkeiten über die thermische Spaltung zu erkennen. Durch diese Pyrolyse ließen sich zwar Hydroxylgruppen und auch andere funktionelle Gruppen abspalten, da aber auch sehr viele Nebenprodukte entstanden, war diese Thermolyse für die Strukturermittlung wenig geeignet. Bedeutend bessere Ergebnisse erzielte ich durch Umsetzung von Phenolen mit Lithiumaluminiumhydrid bei höherer Temperatur und im Vakuum. Durch diese Lithiumaluminiumhydrid-Destillation ließen sich neben Phenolen auch aromatische Carbonylverbindungen und Arylamine zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen reduzieren. Die Ausbeuten waren befriedigend und die Bildung von Nebenprodukten sehr gering. Um die Lithiumaluminiumhydrid-Destillation auf ihre Anwendbarkeit zu prüfen, unterwarf ich den Extrakt eines Glucose-Methylammoniumacetat-Bräunungsreaktionsgemisches einer derartigen Reduktion. Mit Hilfe der GC-MS-Kombination konnte ich einige

Alkylpyrrole identifizieren und somit zeigen, daß diese Lithiumaluminiumhydrid-Destillation zur Strukturermittlung geeignet ist.

Als Modellreaktion führte ich eine Bräunungsreaktion von Glycerinaldehyd mit Methylammoniumacetat durch. Glycerinaldehyd ist ein wichtiges Hexose-Abbauprodukt und sollte deshalb mit dem Amin Produkte bilden, die man auch in Glucose-Methylammoniumacetat-Bräunungsgemischen findet. Durch diese Umsetzung versuchte ich Aufschluß über die Art der Kondensation und über den Einbau von Methylamin in Zuckerbräunungsprodukte zu erhalten. In einer eingehender analysierten Fraktion konnten 5-Hydroxy-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd und 3-Hydroxy-1.5-dimethyl-2-pyrrolcarbaldehyd als Hauptprodukte nachgewiesen werden. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden dürften für die Aufklärung von Bräunungsreaktionen geeignet sein.

Literaturverzeichnis

- 1) L.C.Maillard, C.R.hebd. Seances Acad.Sci. 154, 66 (1912)
- 2) G.P.Ellis, Advances Carbohyd. Chem. 14, 63 (1959)
- 3) T.M.Reynolds, Advances Food Res. 12, 1 (1963)
Advances Food Res. 14, 167 (1965)
- 4) K.Heyns u. E.Hauber, Liebig's Ann. Chem. 732, 159 (1970)
- 5) F.Ledl u. Th.Severin, Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensm.
2, 155 (1973)
- 6) Shigematsu H., Kurata T., Kato H. u. Fujimaki M., Agr.
Biol. Chem. 36, 1631 (1972)
- 7) Kato H. u. Fujimaki M., J. Food Sci. 33, 445 (1968)
Kato H., Agr. Biol. Chem. 31, 1086 (1967)
- 8) G.R.Jurch u. J.H.Tatum, Carbohydr. Res. 15, 233 (1970)
- 9) Th.Severin u. U.Krönig, Z. Leb. Unters.-Forsch.
152, 42 (1973)
- 10) Kato H., Agr. Biol. Chem. (Tokyo) 24, 1 (1960)
- 11) L.Malaprade, Bull. Soc. chim. France 4, 43 (1928), 683
C.R.Hebd. Seances Acad. Sci. 186 (1928), 382
- 12) Nenitzescu C.D. u. D.Isacescu, Bulet. Soc. Chim. Romanica
11, 135 (1929)
Rogers M.A.T., J.Chem. Soc. 1943, 598
Smith G.F., J. Chem. Soc. 1954, 3842
- 13) Fischer H., W.Zerweck, Chem. Ber. 55, 1942 (1922)
- 14) Putochin N., Chem. Ber. 59 B, 1987 (1926)
Tschelinzeff W., A.Terentjeff, Chem. Ber. 47, 2652 (1914)
- 15) Fischer H., E.Sturm, H.Friedrich, Liebig's Ann. Chem. 461
244 (1928)

- 16) Badger G.M., R.L.N.Harris, R.A.Jones, Austral. J. Chem.
17, 987 (1964)
Dolphin D., R.L.N.Harris, J.L.Huppatz, A.W.Johnson,
I.T.Kay, J. Chem. Soc. (C) 1966, 30
- 17) Treibs A., G.Fritz, Angew. Chem. 66, 562 (1954)
- 18) Clezy P.S., C.J.R.Fookes, A.J.Liepa, Austral. J. Chem.
25, 1979 (1972)
- 19) Bamberger E., G.Djierdjian, Chem. Ber. 33, 536 (1900)
- 20) Cresp T.M., H.V.Sargent, J.C.S. Chem. Commun. 1972, 807
- 21) Bergman J., Tetrahedron Lett. 1972, 4723
- 22) Fischer H., H.Orth, Die Chemie des Pyrrols, Leipzig:
Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H. 1.Band 1934
- 23) Fischer H., H.Gademann, Liebig's Ann. Chem. 550, 196 (1942)
- 24) L.Birkofer u. K.Idel, Liebig's Ann. Chem. 1974, 1
- 25) Johnson A.W., I.T.Kay, E.Markham, R.Price, K.B.Shaw,
J. Chem. Soc. 1959 3416
- 26) G.Stein, Angew. Ch. 54, 146 (1941)
- 27) R.Cypres u. B.Bettens, Tetrahedron, 30 1253, 1974
- 28) W.Vetter, G.Schill u. C.Zürcher, Chem. Ber. 107, 441 (1974)
- 29) Brown W.G., Org. Reactions, 6, 469 (1951)
- 30) L.H.Conover, D.S.Tarbell, J. Amer. Chem. Soc. 72, 3586 1950)
- 31) F.J.Sowa u. P.A.Sartoretto, J. Amer. Chem. Soc. 59, 603 (1937)
F.J.Sowa, L.Kranzfelder u. J.J. Verbanc ebenda 59, 1488 (1937)
F.J.Sowa u. F.C.Weber, ebenda 60, 94 (1938)
- 32) G.W.Kenner u. N.R.Williams, J. Chem. Soc. 1955, 522
- 33) G.W.Kenner u. M.A.Murray, J. Chem. Soc. 1949, 178
- 34) W.J.Musliner u. J.W.Gates, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4271 (1966)
- 35) E.Vohwinkel u. Ch.Wolff, Chem. Ber. 107, 907 (1974)

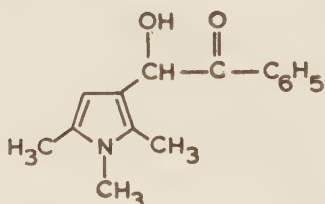
- 36) R.F.Nystrom u. C.R.A.Berger, J. Amer. Chem. Soc. 80
2896 (1958)
- 37) A.Treibs, H.Scherer, Liebig's Ann. Chem. 577, 139 (1952)
- 38) Hinman R.L., S.Theodoropulos, J. Org. Chem. 28, 3052 (1963)
- 39) U.Krönig, Diss. München (1974)
- 40) H.Leukesch, Naturwissenschaften, 43 108 (1956)
- 41) C.Enders, Biochem. Z. 312, 340 (1942)
- 42) Th.Wieland u. Th.Severin, Z. Lebensm. Unters.-Forsch.
153, 201 (1973)

Experimenteller Teil

A) FORMYLIERUNG VON PYRROLDERIVATEN:

a) Durch Umsetzung mit Phenylglyoxal/Perjodat

1. 3-(1-Hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1.2.5-trimethylpyrrol(46):



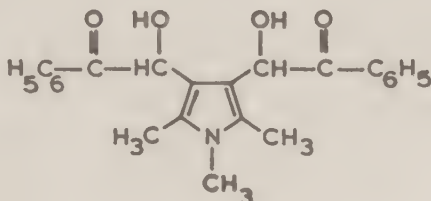
0.27g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 0.34g Phenylglyoxal werden in 20ml Benzol gelöst und 2h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt das dunkelbraune Reaktionsgemisch auf Raumtemp. abkühlen und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei 40°C. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 138°C, Ausb. 37%. IR(KBr): 3500 (OH), 1680 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR(CDCl₃): δ=2.10ppm (s, CH₃), 2.34 (s, CH₃), 3.34 (s, N-CH₃), 4.13 (d, J=4.8Hz, OH, verschwindet nach D₂O-Austausch), 5.62 (s, CH), 5.91 (d, J=4.8Hz, CH s nach D₂O-Austausch), 7.20-8.20 (m, C₆H₅).

C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	(234.3)	Ber.	C 74.05	H 7.04	N 5.76
		Gef.	C 73.87	H 6.90	N 5.80

Mol.-Masse 234 (MS)

2. 3.4-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1.2.5-trimethylpyrrol(47):



Vorschrift zur Darstellung siehe Nr. 1, jedoch unterschiedliche Ausgangsmengen: 0.27g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 0.68g Phenylglyoxal. Der Rückstand wird mit kaltem Methanol gewaschen.

Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 193-195°C (Zers.) Ausb. 39%.

IR(KBr): 3400 (breite Bande, OH), 1680 cm^{-1} (CO)

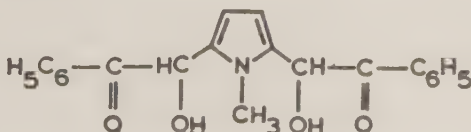
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1.97ppm (s, 2CH₃), 3.20 (s, N-CH₃), 4.39 (d, J=4.6Hz, 2OH, verschwindet nach D₂O-Austausch), 6.10 (d, J=4.6Hz, 2CH, s nach D₂O-Austausch), 7.20-8.20 (m, 2C₆H₅).

C₂₃H₂₃NO₄ (377,4) Ber. C 73.19 H 6.14 N 3.71

Gef. C 73.47 H 6.04 N 3.50

Mol.-Masse 377 (MS)

3. 2.5-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1-methylpyrrol(51)



Vorschrift zur Darstellung siehe Nr. 1, Ausgangsmengen:
0.81g 1-Methylpyrrol und 2.68g Phenylglyoxal. Der Rückstand wird mit wenig Benzol gewaschen.

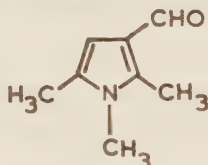
Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 139-141°C, Ausb. 55%
IR(KBr): 3460 (OH), 1680 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (349,4) Ber. C 72.13 H 5.48 N 4.01

Gef. C 72.50 H 5.45 N 3.92

Mol.-Masse 349 (MS)

4. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48):



0.27g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 0.34g Phenylglyoxal werden in 20ml Benzol 2h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, entfernt Benzol i. Wasserstrahlvak. bei 40°C und löst den dunkelbraunen Rückstand in 30ml Dioxan. Diese Reaktionslösung wird mit einer gesättigten wäßr. Lösung von 1.1g Natrium-meta-perjodat versetzt und 6h bei Raumtemp. im Dunkeln unter Rühren stehengelassen. Man saugt von ungelösten Anteilen ab, extrahiert das Filtrat mit Methylenchlorid und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Der Methylenchlorid-Extrakt wird durch PSC mit dem Laufmittel Benzol/Aethylacetat (3:7) getrennt. Die fluoreszenzlöschende Zone mit Rf 0.5-0.6 wird abgetrennt und mit Aethanol extrahiert.

Reinigung der Substanz durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 90-95°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 95°C (Lit. 96°C), Ausb. 43%.

IR(KBr): 1630 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.26ppm (d, J=1.0Hz, CH₃), 2.53 (s, CH₃),
3.47 (s, N-CH₃), 6.33 (q, J=1.0Hz, CH),
9.77 (s, CHO).

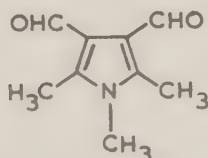
MS: m/e = 137 (78% M⁺), 136 (100), 67 (17), 56 (17).

C₈H₁₁NO (137,2) Ber. C 70.04 H 8.08 N 10.21

Gef. C 69.70 H 7.91 N 10.49

Mol.-Masse 137 (MS)

5. 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49):



Vorschrift zur Darstellung siehe Nr. 4. Ausgangsmengen:

0.27g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 0.68g Phenylglyoxal.

Hier wird die Zone Rf 0.3-0.4 mit Aethanol eluiert.

Reinigung der Substanz durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 135-140°C. Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 160°C (Lit. 160°C). Ausb. 41%.

IR(KBr): 1660 (CO), 1640 cm⁻¹ (CO).

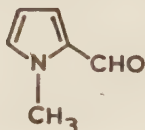
¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2.58ppm (s, 2CH₃), 3.54 (s, N-CH₃),
10.36 (s, 2CHO).

C₉H₁₁NO₂ (165,2) Ber. C 65.45 H 6.72 N 8.48

Gef. C 65.02 H 6.55 N 8.55

Mol.-Masse 165 (MS)

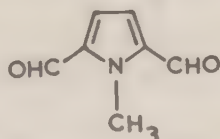
6. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2):



0.40g 1-Methylpyrrol und 0.34g Phenylglyoxal werden in 20ml Benzol 2h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. und nimmt den Rückstand in wenig Methylenchlorid auf. Diese Lösung wird durch PSC mit dem Laufmittel Benzol/Aethylacetat (1:1) aufgetrennt. Man isoliert die Zone Rf 0.47-0.60, eluiert mit Aethanol, entfernt das Elutionsmittel i. Wasserstrahlvak. und löst den öligen braunen Rückstand in 20ml Dioxan. Diese Lösung wird mit einer gesättigten wäßr. Lösung von 0.53g Natrium-meta-perjodat versetzt und 6h bei Raumtemp. im Dunkeln unter gelegentlichen Rühren stehengelassen. Man saugt von ungelösten Anteilen ab und schüttelt das Filtrat mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird zur Beseitigung der bei der Oxidation entstandenen Benzoesäure mit einer 20proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft i. Vak. ein; das zurückbleibende bräunliche Oel wird durch Destillation i. Vak. bei 0.1 Torr und 60°C gereinigt.

Ausb. 40%. Nach Spektren identisch mit einem im Handel erhältlichen Produkt.

7. 1-Methyl-2.5-pyrroldicarbaldehyd(52):



0.349g 2.5-Bis(1-hydroxy-2-oxo-2-phenyläthyl)-1-methylpyrrol(51) werden in 20ml Dioxan gelöst. Man gibt eine gesättigte wäBr. Lösung von 0.856g Natrium-meta-perjodat hinzu, läßt 5h im Dunkeln bei Raumtemp. stehen, saugt von ungelösten Anteilen ab und schüttelt das Filtrat mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit einer 20proz. wäBr. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. bei 50°C. Die Kristalle werden durch Sublimation bei 0.1 Torr und 70°C gereinigt.

Farblose Kristalle, Schmp. 97°C (Lit. 95-96°C), Ausb. 84%.

IR(KBr): 1670 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 4.34ppm (s, N-CH₃), 7.03 (s, 2CH), 9.99 (s, 2CHO).

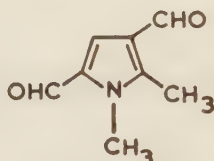
MS: m/e = 137 (100% M⁺), 136 (55), 109 (35), 108 (42), 68 (51), 53 (49), 39 (58).

C₇H₇NO₂ (137,1) Ber. C 61.31 H 5.14 N 10.21

Gef. C 61.01 H 4.91 N 10.38

Mol.-Masse 137 (MS)

8. 1.5-Dimethyl-2.4-pyrroldicarbaldehyd(54):



Darstellung siehe Nr. 4. Jedoch unterschiedliche Ausgangsmengen: 0.095g 1.2-Dimethylpyrrol, 0.268g Phenylglyoxal und 0.856g Natrium-meta-perjodat. Hier wird bei der PSC das Laufmittel Benzol/Aethylacetat (5:2) verwendet. Man isoliert die Zone Rf 0.4-0.5. Reinigung der farblosen Substanz durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 90°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 99°C, Ausb. 25%.

IR(KBr): 1660 cm⁻¹ (CO).

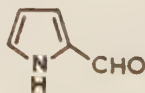
MS: m/e = 151 (94% M⁺), 150 (100), 122 (30), 94 (20), 42 (45).

C₈H₉NO₂ (151,1) Ber. C 63.57 H 6.00 N 9.27

Gef. C 63.29 H 6.04 N 8.98

Mol.-Masse 151 (MS)

9. 2-Pyrroldicarbaldehyd(55):



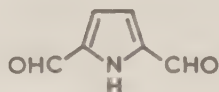
Darstellung siehe Nr. 6. Ausgangsmengen: 0.167g Pyrrol, 0.34g Phenylglyoxal und 1.07g Natrium-meta-perjodat. Man eluiert die Zone Rf 0.7-0.8 mit Aethanol. Reinigung durch

Sublimation bei 0.1 Torr und 40°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 45°C (Lit. 45°C), Ausb. 21%.

Nach Spektren identisch mit einem im Handel erhältlichen Produkt.

10. 2,5-Pyrroldicarbaldehyd(25):



Darstellung siehe Nr. 6. Ausgangsmengen: 0.167g Pyrrol, 0.68g Phenylglyoxal und 2.14g Natrium-meta-perjodat. Man isoliert die Zone Rf 0.3-0.5 und eluiert mit Aethanol. Reinigung durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 70-75°C.

Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 121°C (Lit. 121-122°C), Ausb. 21%.

IR(KBr): 1640 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 7.07-7.12ppm (m, 2CH, s nach D₂O-Austausch),
9.91 (s, 2CHO).

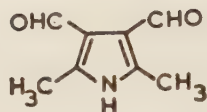
MS: m/e = 123 (100% M⁺), 122 (68), 94 (32), 66 (45), 39 (45).

C₆H₅NO₂ (123,1) Ber. C 58.54 H 4.09 N 11.38

Gef. C 58.35 H 4.07 N 11.45

Mol.-Masse 123 (MS)

11. 2.5-Dimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(57):



Darstellung siehe Nr. 4. Ausgangsmengen: 0.24g 2.5-Dimethylpyrrol, 0.68g Phenylglyoxal und 2.14g Natriummeta-perjodat. Man eluiert die Zone Rf 0.20-0.25 mit Aethanol. Reinigung der Substanz durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 145°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 205°C (Lit. 207°C), Ausb. 15%.

IR (KBr): 1620 (CO), 1670 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR(CD₃COCD₃): δ = 2.51ppm (s, 2CH₃), 10.27 (s, 2CHO).

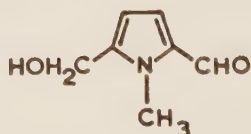
MS: m/e = 151 (93% M⁺), 150 (39), 122 (100), 94 (71), 42 (71).

C₈H₉NO₂ (151,2) Ber. C 63.57 H 6.00 N 9.27

Gef. C 63.31 H 5.81 N 9.17

Mol.-Masse 151 (MS)

12. 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4):



0.277g 2-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol und 0.68g Phenylglyoxal werden in 20ml Benzol gelöst und 2h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt ab und entfernt das Benzol i. Vak. Der rotbraune Rückstand wird in 20ml Dioxan gelöst und

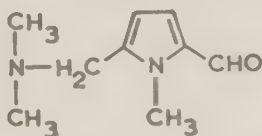
Mit einer gesättigten wäBr. Lösung von 2.14g Natrium-meta-perjodat versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Rühren im Dunkeln bei Raumtemp. 4h stehen, saugt von ungelösten Anteilen ab und schüttelt das Filtrat mit Methylenchlorid aus. Die organische Phase wird mit einer wäBr. 20proz. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Man trennt den i. Vak. eingeengten Methylenchlorid-Extrakt durch PSC mit Laufmittel Benzol/Aethylacetat (5:2), isoliert die Zone Rf 0.53-0.48 und eluiert mit Aethanol. Reinigung durch Sublimation i. Vak. bei 0.01 Torr und 80°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 24°C (Lit. 24°C), Ausb. 14%.
IR(Film auf NaCl): 3100-3650 (breite Bande, OH), 1655 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR(CD₃OD): δ = 4.03ppm (s, N-CH₃), 4.69 (s, CH₂), 6.33 (d, J=3.9Hz, CH), 7.03 (d, J=3.9Hz, CH), 9.53 (s, CHO).

MS: m/e = 139 (100% M⁺), 138 (18), 122 (43), 110 (14), 57 (30), 55 (36), 42 (30).

13. 5-Dimethylaminomethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(63):



0. 276g 2-Dimethylaminomethyl-1-methylpyrrol und 0.536g Phenylglyoxal werden in 20ml Benzol 2h unter Rückfluß

erhitzt. Man läßt abkühlen und entfernt Benzol i. Vak..
Der hellbraune Rückstand wird in 25ml Dioxan gelöst und
mit einer gesättigten wäBr. Lösung von 1.71g Natrium-
meta-perjodat versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch
unter Rühren 7h bei Raumtemp. im Dunkeln stehen, saugt
von ungelösten Anteilen ab und schüttelt das Filtrat
mit Methylenchlorid aus. Die wäBr. Phase wird mit einer
20proz. wäBr. Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt.
und anschließend mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.
Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat
und dampft i. Vak. ein. Reinigung des Oels durch Destil-
lation i. Vak. bei 0.01 Torr und 40°C.

Farbloses Oel, Sdp. 40°C/0.01 Torr, Ausb. 30%.

IR(Film auf NaCl): 1660 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 2.30ppm (s, N-(CH₃)₂), 3.46 (s, CH₂),
4.03 (s, N-CH₃), 6.20 (d, J=4.0Hz, CH),
6.92 (d, J=4.0Hz, CH), 9.53 (s, CHO).

MS: m/e = 166 (68% M⁺), 122 (100), 94 (66), 58 (69),
42 (51).

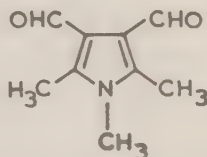
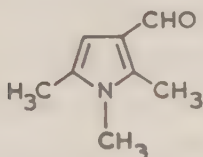
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (166,2) Ber. C 65.03 H 8.49 N 16.85

Gef. C 64.81 H 8.09 N 16.70

Mol.-Masse 166 (MS)

b) Durch Umsetzung mit Glyoxal/Perjodat

14. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48) und 1.2.5-Tri-
methyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49):

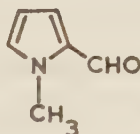


0.54g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 2.9g 30proz. wäbr. Glyoxallösung werden in 20ml Wasser/Dioxan (1:2) 1h lang auf 60°C erhitzt. Man kühlt das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und versetzt es mit einer gesättigten wäbr. Lösung von 6.4g Natrium-meta-perjodat und 2.5g Kaliumhydrogencarbonat. Das Gemisch bleibt im Eisbad unter Rühren 6h stehen. Man saugt von ungelösten Anteilen ab und extrahiert das Filtrat mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann im Wasserstrahlvak. stark eingeeengt. Man trennt durch PSC mit Laufmittel Benzol/Aethylacetat (3:7). Die fluoreszenzlöschende Zone Rf 0.3-0.4 enthält 49, die Zone mit Rf 0.5-0.6 enthält 48. Die Zonen werden abgetrennt und mit Aethanol eluiert.

Ausb. an 48: 6%

Ausb. an 49: 15%

15. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2):



0.81g 1-Methylpyrrol und 1.76g 30proz. wäBr. Glyoxal= lösung werden in 30ml Wasser/Dioxan (1:2) 4h bei Raum= temp. stehengelassen. Die dunkelbraune Lösung versetzt man mit 4.0g Kaliumhydrogencarbonat. Unter Eiskühlung und starken Rühren werden portionsweise 2.14g Natrium= meta-perjodat eingetragen. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht stehen, saugt von ungelösten Anteilen ab und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Wasserstrahl= vak. stark eingengt.

Der Extrakt wird gaschromatographisch aufgetrennt.

Säule: 2.5% SP 1000 auf Chromosorb G-AW-DMCS, 1.8 m

Länge, 1/8" 80-100 mesh (Perkin-Elmer).

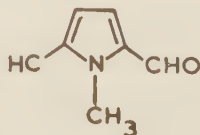
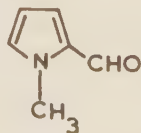
Säulentemp.: Temp.-Programm 70-250°C 4°C/min.

Detektor: (FID) 250°C, Injektor: 250°C

Identifizierung durch GC-MS-System

Ausb. 15%

16. 1-Methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(2) und 1-Methyl-2.5-pyrrol= dicarbaldehyd(52):



0.81g 1-Methylpyrrol und 5.28g 30proz. wäBr. Glyoxal= lösung werden in 50ml Wasser/Dioxan (1:2) 3h bei 60°C erhitzt. Man läßt abkühlen und versetzt die dunkelbraune Reaktionslösung mit 6g Kaliumhydrogencarbonat. Unter Eiskühlung und starken Rühren werden portionsweise 8.56g Natrium-meta-perjodat dazugegeben. Weitere Behandlung siehe Nr. 15.

Der Extrakt wird durch GC aufgetrennt.

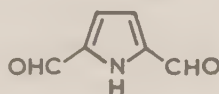
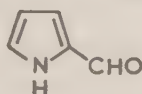
Bedingungen für GC siehe Nr. 15

Identifizierung durch GC-MS-System.

Ausb. an 2: 13%

Ausb. an 52: 10%

17. 2-Pyrrolcarbaldehyd(55) und 2.5-Pyrroldicarbaldehyd(25):



0.67g Pyrrol und 5.8g 30proz. wäBr. Glyoxallösung werden in 20ml Dioxan/Wasser (2:1) 2h bei 60°C erhitzt. Weitere Behandlung siehe Nr. 15, jedoch Zugabe von 5g Kalium= hydrogencarbonat und 6.4g Natrium-meta-perjodat.

Der Extrakt wird durch GC aufgetrennt.

Bedingungen für GC siehe Nr. 15.

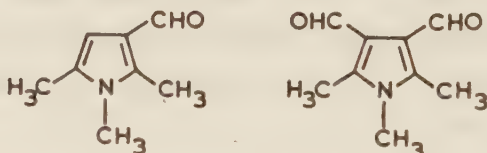
Identifizierung durch GC-MS-System.

Ausb. an 55: 10%

Ausb. an 25: 5%

c) Durch Umsetzung mit Glykolaldehyd/Perjodat

18. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48) und 1.2.5-Tri-
methyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49):



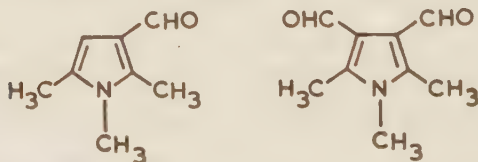
Vorschrift zur Darstellung siehe Nr. 4. Ausgangsmengen:
0.54g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 0.9g Glykolaldehyd.

Ausb. an 48: 7%

Ausb. an 49: 10%

d) Durch Umsetzung mit Glyoxylsäure/Perjodat

19. 1.2.5-Trimethyl-3-pyrrolcarbaldehyd(48) und 1.2.5-Tri-
methyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd(49):



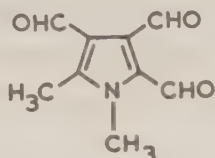
Vorschrift zur Darstellung siehe Nr. 4. Ausgangsmengen:
0.54g 1.2.5-Trimethylpyrrol und 1.38g Glyoxylsäure.

Ausb. an 48: 2%

Ausb. an 49: 8%

B) SELENDIOXID-OXIDATION:

20. 1.5-Dimethyl-2.3.4-pyrroltricarbaldehyd(68):



Zu einer siedenden Lösung von 0.111g Selendioxid in 2ml Dioxan gibt man 0.082g 1.2.5-Trimethyl-3.4-pyrroldicarbaldehyd und kocht 4h unter Rückfluß. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und filtriert von ausgefallenem Selen ab. Das Filtrat wird durch PSC mit Laufmittel Benzol/Aethylacetat (1:1) aufgetrennt. Man isoliert die Zone Rf 0.5-0.65 und eluiert mit Methanol. Reinigung durch Sublimation i. Vak. bei 0.01 Torr und 120°C. Farblose Kristalle, Schmp. 142°C, Ausb. 28%.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 2.66ppm (s, CH_3), 4.00 (s, N-CH_3), 10.33, 10.37 und 10.69 (3s, 3CHO).

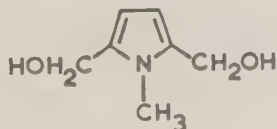
$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ (179,2) Ber. C 60.33 H 5.06 N 7.82

Gef. C 60.05 H 4.90 N 7.89

Mol.-Masse 179 (MS)

C) NATRIUMBORHYDRID-REDUKTION:

21. 2.5-Bis(hydroxymethyl)-1-methylpyrrol:



0.139g 5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-carbaldehyd werden in 5ml Dioxan gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 0.08g Natriumborhydrid versetzt. Man läßt 2h unter gelegentlichen Rühren bei Raumtemp. stehen und schüttelt dann mit Essigester aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 60°C entfernt. Der Rückstand besteht aus farblosen Kristallen, die sich nach kurzer Zeit rötlich färben. Reinigung durch Sublimation i. Vak. bei 0.05 Torr und 120°C.

Farblose Kristalle, Schmp. 113°C (Lit. 113-114°C), Ausb. 75%.

IR(KBr): 3560-3000 cm^{-1} (OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ = 3.70ppm (s, N-CH₃), 4.58 (s, 2CH₂), 6.00 (s, 2CH).

MS: m/e = 141 (97% M⁺), 124 (100), 107 (50), 94 (51), 82 (47), 67 (39), 53 (38), 42 (45).

D) PYROLYSEREAKTIONEN VON PHENOLEN AUF ALUMINIUMOXID:

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0.3g Phenol werden in ca. 60ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter starken Rühren langsam 10g Al₂O₃ (Aktivitätsstufe I, WOELM) hinzu und rührt noch 5 min. weiter. Am Rotationsverdampfer wird bei 16 Torr das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand destilliert man aus einer Retorte bei 0.1 Torr bei langsam bis auf 750°C steigender Temperatur (Sandbad).

Die Ergebnisse sind im theoretischen Teil enthalten. Die Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkt, Massenspektrum, IR-Spektrum und Dünnschichtchromatographie. Die Ausbeuten wurden bei Festsubstanzen durch Wägung, bei flüssigen Produkten gaschromatographisch bestimmt.

E) REDUKTIONEN VON PHENOLEN, ARYLAMINEN UND AROMATISCHEN CARBONYLVERBINDUNGEN MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID:

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die zu reduzierende Substanz (0.2g) und die zehnfache molare Menge LiAlH_4 werden in wasserfreiem Tetrahydrofuran oder Aether (ca. 30ml) gelöst. Die Lösung rührt man 15 min. und entfernt anschließend am Rotationsverdampfer bei 16 Torr den größten Teil des Lösungsmittels. Der Rückstand wird aus einer Retorte bei 0.1 Torr bei langsam bis auf ca. 350°C steigender Temperatur destilliert (Sandbad). Die Reaktionsprodukte gehen größtenteils bei $150\text{--}200^\circ\text{C}$ über.

Die Ergebnisse sind im theoretischen Teil enthalten. Die Identifizierung erfolgte bei festen Substanzen durch Schmelzpunkt, Massenspektrum, IR-Spektrum und Dünnschichtchromatographie; bei flüssigen Verbindungen durch Gaschromatographie und Massenspektrometrie. Mittels der beiden chromatographischen Methoden wurde auch die Einheitlichkeit der Substanzen geprüft.

Die Ausbeuten wurden bei Festsubstanzen durch Wägung, bei flüssigen Produkten gaschromatographisch bestimmt.

F) REDUKTION EINES GLUCOSE/METHYLAMMONIUMACETAT-BRÄUNUNGS-
ANSATZES:

a) Umsetzung von Glucose mit Methylammoniumacetat.

90g D-Glucose werden mit 30g 33proz. Methylamin-Lösung und 10g Eisessig in 150g Wasser 3h auf 75°C erhitzt (Wasserbad). Die erkaltete Lösung extrahiert man 3-4h im Perforator mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert ab und entfernt i. Wasserstrahlvak. das Lösungsmittel.

b) Reduktion des Extrakts mit Lithiumaluminiumhydrid.

400mg Extrakt werden in 50ml Methylenchlorid gelöst. In diese Lösung gibt man unter kräftigem Rühren 8g Al_2O_3 (Aktivitätsstufe I, WOELM). Anschließend wird das Methylenchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. 800mg LiAlH_4 werden in 50ml wasserfreiem Aether gelöst; zu dieser ätherischen Lösung gibt man portionsweise unter ständigem Rühren den an Aluminiumoxid absorbierten Extrakt. Man erhitzt 15 min. unter Rückfluß mit aufgesetztem CaCl_2 -Rohr und rührt dabei weiter. Man läßt abkühlen und entfernt den größten Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird aus einer Retorte bei 0.1 Torr bei langsam bis auf 280°C steigen-

der Temperatur destilliert (Sandbad). Die übergelassenen Reaktionsprodukte werden in einer mit flüssiger Luft gekühlten Falle aufgefangen.

c) Untersuchung der Umsetzungsprodukte im GC-MS-System.

Gaschromatographie:

Säule: 20% Carbowax 20 M auf Kieselgur, 5m Länge, 1/8"

Säulentemp.: 60°C, nach 25 min. Temp.-Programm 2°C/min.
auf 180°C.

Detektor: (FID) 250°C, Injektor: 250°C

Massenspektrometrie:

Elektronenvolt: 70 Ionenquellentemp.: 230°C

2-Aethyl-1-methylpyrrol:

MS: m/e = 109 (90% M⁺), 108 (100), 94 (82), 80 (85),
42 (32), 39 (15).

1.2.5-Trimethylpyrrol:

MS: m/e = 109 (82% M⁺), 108 (100), 94 (28), 67 (12),
65 (10), 56 (14), 42 (15).

1.2-Dimethylpyrrol:

MS: m/e = 95 (62% M⁺), 94 (100), 80 (10), 53 (16), 42 (16).

Aethyl-methyl-1-methylpyrrol:

MS: m/e = 123 (74% M⁺), 122 (100), 108 (98), 94 (77),
42 (30), 39 (20).

G) UMSETZUNG VON GLYCERINALDEHYD MIT METHYLAMMONIUMACETAT:

a) Herstellung des Extrakts.

9g Glycerinaldehyd werden mit 6g 33proz. Methylamin-Lösung und 2g Eisessig in 30g Wasser 2h auf 75°C erhitzt

(Wasserbad). Die erkaltete Lösung extrahiert man mit Methylenchlorid im Perforator. Die braune organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und befreit dann vom Lösungsmittel im Wasserstrahlvak. Der Extrakt wird im Hochvakuum bei 0.1 Torr bis zu einer Temperatur von 200°C destilliert. Das in der Destillationsbrücke kondensierende Substanzgemisch wird mit Methylenchlorid herausgelöst und anschließend im GC-MS-System untersucht.

b) Untersuchung der Destillationsprodukte im GC-MS-System.

Gaschromatographie:

Säule: 15% EGS auf Kieselgur, 2,5m Länge, 1/8"

Säulentemp.: Temp.-Programm 100-200°C 2°C/min.

Detektor: (FID) 250°C, Injektor: 250°C

Massenspektrometrie:

Elektronenvolt: 70, Ionenquellentemp.: 230°C

5-Hydroxymethyl-1-methyl-2-pyrrolcarbaldehyd(4):

MS: m/e = 139 (100% M⁺), 138 (18), 122 (43), 110 (14),
57 (30), 55 (36), 42 (30).

3-Hydroxy-1.5-dimethyl-2-pyrrolcarbaldehyd(89):

MS: m/e = 139 (97% M⁺), 138 (100), 124 (15), 110 (33),
82 (9), 69 (14), 56 (23), 55 (26), 42 (32),
39 (18).

Für die Aufnahme der Spektren sowie die gaschromatographischen Untersuchungen fanden folgende Geräte Verwendung:

Varian T 60 NMR Spectrometer

Perkin Elmer 257 Grating Infrared Spectrophotometer

Varian CH 7 Mass-Spectrometer

Varian Aerograph Series 2800

Varian Aerograph Series 1400

Lebenslauf

Ingolf Ipach

geboren am 27.2.1945 in Cossebaude
(Dresden) als Sohn des Ingenieurs
Erich Ipach und seiner Ehefrau Erika,
geb. Lausatz.

Schulen

1951-1956 Volksschule in München
1956-1965 Gisela-Oberralschule München

Reifeprüfung

Juni 1965

Wehrdienst

Oktober 1965-März 1967 Bundesgrenz=
schutz Schwandorf

Berufsausbildung

SS 1967 - WS 1971 Studium der Lebens=
mittelchemie an der Universität München

Vorprüfung

5.5.1970

Staatsexamen

21.12.1971

Seit Februar 1972 arbeite ich unter Anleitung von Herrn Prof.
Dr.Th.Severin am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Universität München an der vorliegenden Dissertation.

